

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°132

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Qualification en Médecine Interne

Par

Baptiste HERVIER

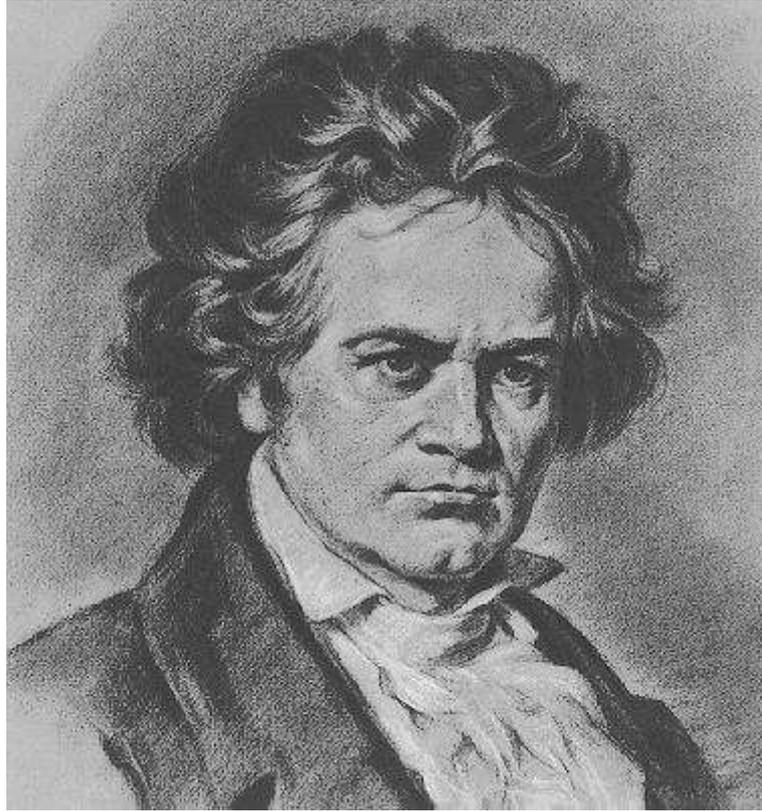
Né le 14 mai 1975 à Paris 13^e

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2007

« Surdités idiopathiques de l'adulte jeune :
intérêt du bilan auto-immun systématique »

Président et Directeur :

Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou



« Ce sourd entendait l'infini »

Victor Hugo

Sommaire

| | |
|--|----|
| Liste des abréviations | 5 |
| Annexes 1 et 2 | 6 |
| Introduction | 8 |
| I. Vers l'hypothèse de surdité auto-immune | 8 |
| 1. Rappel d'anatomie concernant l'oreille interne | 8 |
| 2. Le système immunitaire de l'oreille interne. | 10 |
| 3. Arguments en faveur de l'origine auto-immune de certaines formes de surdité de perception. | 11 |
| 3.1 Arguments indirects : modèles expérimentaux | 12 |
| a) Immunité cellulaire | 12 |
| b) Immunité humorale | 13 |
| c) Hypothèse physiopathologique | 17 |
| 3.2 Arguments indirects : circonstances cliniques | 18 |
| a) Terrain génétique | 18 |
| b) Réponses aux traitement immunosuppresseur | 18 |
| c) Données histologiques | 19 |
| d) Surdité au cours des maladies systémiques auto-immunes et dysimmunitaires | 19 |
| II. Présentation de l'étude | 22 |
| Patients et Méthodes | 24 |
| I. Population et recueil de données | 24 |
| 1. Eligibilité des patients | 24 |
| 1.1 Critères d'inclusion | 24 |

| | | |
|--|--|----|
| 1.2 | Critères d'exclusion | 25 |
| 1.3 | Bilan systématique réalisé | 25 |
| II. Définition des objectifs de l'étude | | 27 |
| | 1. Objectif principal | 27 |
| | 2. Objectifs secondaires | 27 |
| III Définition des critères d'évaluation | | 28 |
| | 1. Critères de regroupement | 28 |
| 1.1 | Groupe répondant à la définition : présence d'un contexte auto-immun | 29 |
| 1.2 | Groupe répondant à la définition Triade de la Maladie de Ménière complète | 29 |
| 1.3 | Groupe répondant à la définition surdit   profonde | 29 |
| 1.4 | Groupe des patients ayant pr  sent   une atteinte initialement unilat  rale, secondairement bilat  rale | 29 |
| | 2. D  finition des crit  res d'  valuation et de jugement | 30 |
| | 3. Sch  ma th  rapeutique et   ligibilit      l'  valuation de l'efficacit   du traitement par cortico  des | 31 |
| IV. Statistiques | | 32 |
| R  sultats | | 33 |
| I. Globaux | | 33 |
| | 1. Inclusion | 33 |
| | 2. Cohorte | 35 |
| 2.1 | Donn  es descriptives | 35 |
| 2.2 | S  miologie clinique ORL | 35 |
| 2.3 | Audiogrammes | 39 |
| 2.3 | Stigmates d'auto-immunit   | 41 |

| | | |
|-----|--|----|
| 2.5 | Interventions thérapeutiques | 44 |
| | a) Chirurgie ORL | 44 |
| | b) Traitement médical | 44 |
| | | |
| II. | Comparaison des résultats entre différents groupes de patients | 49 |
| | 1. Patients susceptibles d'auto-immunité | 49 |
| 1.1 | Données générales | 49 |
| 1.2 | Mode d'apparition des 1ers symptômes ORL | 50 |
| 1.3 | Phase d'état | 50 |
| 1.4 | Traitements | 51 |
| | 2. Patients présentant la triade de la Maladie de Ménière | 52 |
| 2.1 | Données générales | 52 |
| 2.2 | Phase d'état | 52 |
| 2.3 | Traitements | 53 |
| | 3. Patients présentant une surdité profonde | 54 |
| | 4. Comparaison des patients répondeurs et non répondeurs à la corticothérapie orale | 54 |
| | 5. Patients ayant présenté une atteinte initialement unilatérale avec bilatéralisation tardive. | 55 |
| | 6. Groupe de patient présentant une atteinte exclusivement unilatérale | 56 |
| | | |
| | Discussion | 57 |
| | | |
| I. | Intérêt de la recherche d'auto-immunité comme facteur prédictif d'une bonne réponse aux corticoïdes. | 57 |
| | 1. Méthodologie : analyse des biais éventuels | 57 |
| | 2. Analyse | 58 |
| | 3. Perspectives thérapeutiques | 59 |
| 3.1 | Test thérapeutique | 59 |
| 3.2 | Traitements en cas d'échec des corticoïdes | 60 |

| | |
|---|----|
| II. Objectifs secondaires | 62 |
| 1. Evaluation de la prévalence de l'auto-immunité et propositions concernant le dépistage de l'auto-immunité au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune. | 62 |
| 1.1 Prévalence de l'auto-immunité au cours des surdités idiopathiques. | 62 |
| 1.2 Proposition de suivi pour les patients ayant des examens biologiques positifs. | 63 |
| 1.3 Dépistage de l'auto-immunité à l'avenir | 65 |
| 2. Existe t-il des éléments cliniques ORL qui sont prédictifs d'une bonne réponse au traitement par corticoïdes ? | 65 |
| 3. Certains patients doivent-ils bénéficier d'une recherche d'auto-immunité spécifique d'oreille ? | 66 |
| Conclusions et perspectives | 68 |
| Références bibliographiques | 70 |

Liste des Abréviations

| | |
|--------|---|
| AAN | Anticorps anti-nucléaires |
| ACL | Anticorps anti-cardiolipides |
| ANCA | Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles |
| ARA | Association américaine de Rhumatologie |
| C3, C4 | Fractions 3 et 4 du complément |
| CH50 | Complément hémolytique total |
| CMH | Complexe majeur d'histocompatibilité |
| CRP | Protéine C réactive |
| HBV | Virus de l'hépatite B |
| HCV | Virus de l'hépatite C |
| HIV | Virus de l'immunodéficience humaine |
| HLA | Antigène leucocytaire humain |
| IFI | Immunofluorescence indirecte |
| LES | Lupus érythémateux systémique |
| OD | Oreille droite |
| OG | Oreille gauche |
| ORL | Oto-rhino-laryngologie |
| PAN | Panartérite noueuse |
| PBMC | Cellules mononuclées du sang périphérique |
| PTI | Purpura thrombopénique immunologique |
| SAPL | Syndrome des antiphospholipides |
| WB | Western Blot |

Annexe 1

Schémas d'anatomie de l'oreille interne

*In Pathologie ORL et cervico-faciale,
Pr Legent & coll. Ed. Masson*

Annexe 2

Schémas d'histologie de la cochlée

Introduction

I. Vers l'hypothèse de surdité auto-immune

Les étiologies des surdités de perception sont nombreuses : traumatiques, génétiques, vasculaires ou infectieuses etc... Mais dans la grande majorité des cas (jusqu'à 3/4 pour certains), malgré un bilan exhaustif clinique et paraclinique, la recherche d'une cause s'avère négative.

Dès 1958 Lehnhardt (1) avait envisagé que certaines surdités de perception puissent être de mécanisme auto-immun ; puis c'est en 1979 que Mc Cabe (2) décrit et définit le cadre des surdités auto-immunes : « surdités de perception bilatérales évolutives, d'installation rapidement progressive mais non brutale, répondant favorablement à un traitement associant corticoïdes et cyclophosphamide ».

Par la suite de nouvelles études ont permis d'évoquer l'hypothèse auto-immune pour expliquer la survenue d'autres pathologies de l'oreille interne telles que les surdités brusques (3) et unilatérales et la maladie de Ménière (qui associe surdité, vertiges et acouphènes) (4;5). Du point de vue physiopathologique, de nombreux travaux de recherche ont permis d'argumenter en faveur de l'origine auto-immune. Mais les moyens d'identifier la cible de la réponse immunitaire adaptative -spécifiquement dirigée contre un des constituants de l'oreille interne- ne sont pas suffisamment discriminants pour servir de test diagnostique. Ainsi, le cadre de surdité auto-immune reste souvent difficile à cerner en pratique courante.

1. Rappel d'anatomie concernant l'oreille interne

(Voir annexes 1 et 2 : Schémas d'anatomie et d'histologie)

Les surdités de perception s'opposent aux surdités de transmission car elle ne procèdent pas du même mécanisme et n'affectent pas les

mêmes structures anatomiques. Les surdités de perception (ou surdités neurosensorielles) concernent soit l'oreille interne (origine endo-cochléaire) soit le système nerveux proprement dit : nerf acoustique et système nerveux central (origine rétro-cochléaire).

L'oreille interne est constituée du labyrinthe osseux qui est baigné par la périlymphe (de composition proche du plasma) et qui contient le labyrinthe membraneux. Ce dernier est un système clos qui contient l'endolymphe.

Ce labyrinthe membraneux peut être divisé en 3 parties : le vestibule, organe neurosensoriel impliqué dans l'équilibre, la cochlée, organe neurosensoriel de l'audition proprement dite, et le sac endolympatique, organe disposé en dérivation.

La cochlée transforme donc l'information acoustique pour le système nerveux central. Elle aussi est divisée en 3 parties : au centre se situe le canal cochléaire, contenant l'endolymphe. Les parties supérieures et inférieures respectivement sont les rampes vestibulaires et tympaniques et contiennent la périlymphe.

La partie la plus centrale, faisant saillie dans le canal cochléaire est l'organe de Corti : il contient notamment des cellules de soutien, des cellules sensorielles sensibles aux ondes de pression transmises par les osselets à la cochlée (cellules ciliées), et les terminaisons des cellules nerveuses dont les corps cellulaires se situent au niveau du ganglion spiral : leurs prolongements axonaux constituant en aval le nerf acoustique.

Homéostasie de l'endolymphe :

Celle-ci est sécrétée par l'épithélium différencié de la strie vasculaire au niveau du canal cochléaire : autour de ces cellules au métabolisme actif se trouve un réseau capillaire dense.

L'endolymphe serait résorbée au niveau du sac endolympatique.

Vascularisation l'oreille interne

Une attention particulière doit être portée à la vascularisation de l'oreille interne : en effet celle-ci peut-être impliquée dans certaines affections auditives.

Deux réseaux artériels vascularisent l'oreille interne. Celui de l'artère vertébrale (via l'artère auditive) est consacré à la cochlée et le vestibule et celui de la carotide externe (via l'artère méningée postérieure) au sac endolymphatique.

Deux zones sont riches en capillaires : la strie vasculaire et le sac endolymphatique.

Le drainage veineux du sac endolymphatique aboutit au sinus latéral. On note également la présence de veinules au niveau de la rampe tymanique.

2. Le système immunitaire de l'oreille interne.

L'oreille interne étant un organe difficilement accessible pour des explorations histologiques, la communauté scientifique a longtemps considéré que l'oreille interne, tout comme le système nerveux central avec lequel elle partage certaines similitudes, était un organe dépourvu de système immunitaire efficace.

Certes la barrière hémato-labyrinthique est très sélective, mais on a pu démontrer qu'elle était tout de même perméable et permettait le passage d'éléments cellulaires et protéiques assurant une réaction immunitaire tout à fait efficace (et indépendante du système nerveux central).

Concernant l'immunité humorale : il a été démontré que la périlymphe contenait des immunoglobulines d'isotypes multiples (IgG prédominantes) (6) et que celles-ci provenaient des vaisseaux perilymphatiques (et non directement du liquide céphalo-rachidien comme cela avait été suggéré initialement) (7).

L'efficacité du système immunitaire de l'oreille interne dans le processing antigénique a pu être mise en évidence chez l'animal en montrant que la réponse immunitaire humorale mais aussi cellulaire développée après immunisation directement au niveau de l'oreille interne était comparable à une réaction obtenue après immunisation par voie systémique (8-10). Les conséquences sont localement plus importantes sur le plan histologique mais aussi « clinique » (surdité

franche) si cette réaction immunitaire est de type mémoire (immunisation préalable des animaux par voie systémique) (11).

Le sac endolymphatique est très impliqué dans le fonctionnement du système immunitaire de l'oreille interne : en effet la réponse immunitaire obtenue après immunisation locale d'animaux ayant subi une ablation du sac endolymphatique est considérablement réduite par rapport aux animaux n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale (12).

D'autre part, il est également le seul à être drainé vers les organes lymphoïdes secondaires.

Enfin le sac endo-lymphatique joue un rôle primordial dans l'infiltration (« trafficking » et « homing ») de l'oreille interne par les cellules de l'immunité : son épithélium est bordé par un tissu conjonctif riche en capillaires par lesquels les cellules de l'immunité peuvent pénétrer dans l'oreille interne : ainsi à l'état basal le sac endolymphatique est le seul organe de l'oreille interne où résident des cellules immuno-compétentes (13;14). Celles-ci seraient responsables dans certaines conditions immunogènes de l'augmentation des taux d'IL2 observés dans la périlymphe (15), ayant ensuite indirectement pour conséquence l'afflux d'autres cellules de l'immunité au niveau de la rampe tympanique via les veinules de drainage (spiral mediolar vein) (16;17).

L'oreille interne est donc un organe immuno-compétent, pouvant être le siège d'une réaction immune dirigée contre le non soi dont le but premier est protecteur (visant à se débarrasser d'un agent infectieux par exemple). Néanmoins, cette réaction peut avoir des conséquences néfastes (liées notamment à l'inflammation générée) et léser l'organe sensoriel très fragile qu'est la cochlée (18).

3. Arguments en faveur de l'origine auto-immune de certaines formes de surdité de perception.

Si l'oreille interne est un organe immuno-compétent et si la réaction immune locale induite en réponse à une immunisation locale peut-être délétère, il apparaît concevable que certaines surdités soient la

conséquence d'une réaction auto-immune dirigée contre des constituants de l'oreille interne.

Néanmoins un tel mécanisme doit être démontré.

Rose & Bona ont modifié les 3 critères permettant de définir l'auto-immunité que Witebski avait énoncé (19) :

Le meilleur argument serait d'induire directement la maladie par transfert d'auto-anticorps ou de cellules T spécifiques d'un individu malade à un individu receveur sain : cet argument n'étant pas éthiquement recevable en pathologie humaine, il est nécessaire de se retrancher derrière des arguments indirects : qui concernent les données expérimentales (soit in vitro soit in vivo chez l'animal) et des données cliniques humaines.

3.1 Arguments indirects : modèles expérimentaux

a) Immunité cellulaire

Différents travaux ont permis de mettre en évidence la réponse cellulaire auto-immune : in vitro à partir de PBMC de sujets malades. Il s'agissait de tests d'inhibition de migration(20) puis de prolifération lymphocytaire (21;22) en réponse à une stimulation par des antigènes contenus dans des extraits protéiques homogénéisés d'oreille interne. Néanmoins ces tests manquaient de sensibilité et de spécificité et ont été supplantés par d'autres techniques plus précises : ainsi Lorentz (23) a montré par technique ELISPOT que certains patients présentant une surdité idiopathique avaient parmi leurs PBMC des lymphocytes T capables de sécréter de l'IFN γ en réponse à un stimulus antigénique supposé auto-immun (homogénats de pièces de labyrinthectomie). Néanmoins ces données ne concernaient que 25% des malades dans cette étude et de plus, la méthode utilisée pour stimuler les PBMC n'est pas garante d'une parfaite spécificité antigénique. Par la suite cette technique a pu être affinée en stimulant cette fois-ci les PBMC des sujets malades avec de la cochline humaine recombinante (protéine de l'oreille interne). Les résultats obtenus confirment la plus grande fréquence de lymphocytes T spécifiques de cet antigène en cas de surdité auto-immune (24).

Deux équipes (25;26) ont par ailleurs démontré chez l'animal qu'il était possible d'induire la maladie à des animaux sains par transfert de lymphocytes T CD4+ spécifiques de l'oreille interne obtenus après sacrifice d'animaux immunisés par homogénats de protéines de l'oreille interne.

Ces travaux démontraient ainsi directement l'implication de l'immunité cellulaire dans la pathogénie de la maladie.

b) Immunité humorale

De nombreuses études ont pu être menées au cours des affections de l'oreille interne afin de déterminer et caractériser la présence d'auto-anticorps spécifiques dans le serum des malades.

➤ Imuno-Fluorescence-Indirecte

Des techniques d'immuno-fluorescence ont été développées et ont permis de montrer la fixation d'anticorps (présent dans le serum de certains malades) sur des coupes d'os temporal humain ou animal. La sensibilité de ces techniques est très variable selon les études et les meilleurs seuils de positivité obtenus varient au mieux entre 50 et 75% (27;28) La spécificité des anticorps est également moyenne : en effet, selon la technique mise en place, la structure de l'oreille interne sur laquelle se fixe ces anticorps est plus ou moins précise et variable (29-31). Néanmoins une de ces études (32) est séduisante car la technique utilisée permet d'étudier les cellules de l'organe de Corti. Ce sont les cellules de soutien de cet organe qui sont concernées par la fixation des anticorps, et l'image obtenue (aspect de verre de vin) correspond à ce qui est observé lors de l'immunisation d'animaux par un anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre ces cellules de l'oreille interne : KHRI-3 (33). Ces résultats soulèvent donc l'hypothèse physiopathologique d'une possible destruction à ce niveau au cours des surdités auto-immunes.

D'autre part, il a pu être démontré qu'une IFI positive était même corrélée avec une amélioration de la surdité sous traitement par corticoïdes (28).

➤ Western Blot

Le western-blot a largement été utilisé pour tenter d'identifier plusieurs protéines de l'oreille interne comme étant la cible d'anticorps présents dans une proportion variée de sera de malades présentant une surdité auto-immune. On peut ainsi récapituler les différents antigènes incriminés (*cf tableau 1*). Les anticorps réagissant avec ces protéines peuvent d'ailleurs chez un même patient être associés entre eux.

Parmi les nombreux antigènes candidats, c'est l'identification d'une protéine de 68kDa qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études, tant dans le cadre des surdités progressives (28;34;35) que brusques (36) ou qu'au cours de la maladie de Ménière (37-39). En effet cette protéine semble la plus pertinente du fait que, parmi les différentes spécificités d'anticorps testés, la prévalence de l'anticorps dirigé contre cette protéine est la plus importante au cours des maladies de l'oreille interne (pouvant aller jusqu'à 89% des sera selon les cohortes de patients présentant une surdité idiopathique) (40). D'autre part, bien que la sensibilité de ce test soit faible (41), plusieurs études ont montré une grande valeur prédictive positive en matière de réponse aux immunosuppresseurs (comme les corticoïdes (40) : 75% de réponse positive en cas de positivité de WB positif vs 18% dans le cas contraire : $p < 0,001$).

Cet antigène a initialement été identifié comme étant une protéine de choc thermique : HSP-70 (42;43) dont l'expression est augmentée dans certaines conditions de stress cellulaire comme l'auto-immunité (44). Et son expression est bien retrouvée dans l'oreille interne, au niveau de différentes structures cochléaires notamment (45).

Pourtant lorsque les techniques de purification de cette protéine ont permis une plus grande spécificité dans la recherche des anticorps, la prévalence de ceux-ci au cours des surdités était moins importante (46-48) et parfois même pas plus importante que dans la population générale. De même, les données concernant la corrélation des ces anticorps avec l'évolution sous traitement devenaient divergentes (28;49).

Tableau 1 : Données concernant les principaux anticorps associés aux surdités auto-immunes déterminés par Western-Blot

| Principaux anticorps décrits | | Prévalence de l'anticorps au cours surdité | | | Remarque prévalence | Corrélation avec réponse corticoïdes | Immunisation animaux = Maladie ? |
|-------------------------------|----------------------------------|--|--|-----------------|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| ANTICORPS ANTI- | Nombre études Nombre patients | PROGRESSIF | BRUSQUE | MENIERE | | | |
| HSP-70 Protéine 68-kDA | > 10 > 100 | Jusqu'à 89%(40) | 100% (?)(36) | Jusqu'à 58%(38) | Controversé (cf ci dessus) | Controversé (cf ci dessus) | NON(50) |
| COLLAGENE II | 5 à 10 > 50 | Jusqu'à 44,4%(51) | Pas différente population générale(51) | | Controversé (immunité cellulaire(52) | Controversé OUI(51) NON(55) | OUI(53;54) mais controversé (56) |
| P0 MYELINE Protéine 30-kDA | 5 à 10 >100 | 30%(57) | 20%(58) | 22,20%(58) | Retrouvé aussi dans surdités génétiques (57) | | OUI(59) NON(60) |

| Autres anticorps (rares études) |
|--|
| β-Actine (61) |
| Protéine 58-kDA : épitope COCH5B2 (62) |
| Protéine Raf-1 (63) |
| β-Tubuline (64) |

D'autre part, cette protéine qui est pourtant impliquée dans une maladie auto-immune spécifique de l'oreille interne est aussi exprimée par d'autres tissus, qui eux ne sont pas lésés chez les patients présentant une surdité auto-immune avec anticorps anti-HSP70 positifs (65); et de plus, l'immunisation directe d'animaux par HSP-70 purifiée n'induit pas de réaction immunitaire dirigée contre l'oreille (50).

C'est dans ce contexte controversé que l'équipe de Carey & coll a développé un anticorps monoclonal spécifique des cellules de soutien de l'organe de Corti : anti-KHRI-3. L'immunisation d'animaux par cet anticorps induit bien une surdité, et l'analyse en IFI confirme la fixation de l'anticorps sur ces cellules, associé, en histologie, à une atrophie avec raréfaction des cellules sensorielles proprement dites (« outer hair cells ») (33).

Comme l'image en IFI obtenue chez l'animal était similaire à ce celle observée chez certains malades présentant une surdité de perception idiopathique, comme la positivité de l'IFI était dans cette étude corrélée pour 32 sur 36 patients à la présence de l'anticorps dirigé contre la protéine de 68kDA (Western Blot), et comme on a pu montrer pour 3 malades que l'anti-KHRI-3 immuno-précipitait avec cette protéine de 68 kDA, on en concluait que cette dernière n'était pas HSP-70 mais qu'il s'agissait bien d'une protéine spécifique des cellules de soutien de l'organe de Corti (32).

Par la suite, la même équipe montrait par isolement et séquençage par spectrophotométrie chez l'animal que l'antigène reconnu par les anti KHRI-3 était la « choline transporter like proteine 2 » (CTL2) (66). Cette protéine est aussi présente chez l'homme et est même hautement conservée d'une espèce à l'autre : elle serait donc la cible des auto-anticorps responsables de la surdité auto-immune et l'anticorps exercerait un effet bloquant, inhibant ce transporteur, ce qui aurait pour conséquence la dégénérescence de ces cellules neurosensorielles de l'organe de Corti (une substance indéterminée serait fournie aux cellules neurosensorielles via ce transporteur).

Cependant il n'y a pas à ce jour de travaux ayant démontré que cet antigène ainsi purifié était immunogène chez l'animal, ni d'étude ayant

démonstré qu'il existait une réponse immunitaire cellulaire spécifiquement dirigée contre lui. D'autre part aucun test n'a été développé pour rechercher l'anticorps spécifique de ce peptide au cours des surdités idiopathiques chez l'homme.

c) Hypothèse physiopathologique

Ce mécanisme physiopathologique, très séduisant, est donc hautement probable, mais il persiste quelques zones d'ombre dans la compréhension des phénomènes qui aboutissent à la surdité chez l'homme. C'est le cas notamment de la validité de l'hypothèse selon laquelle ce mécanisme décrit soit unique ou universel et concerne tous les patients atteints de surdité auto-immune. En effet on doit s'interroger sur la présence, au contraire, d'une grande diversité d'antigènes potentiellement impliqués dans la genèse des surdités auto-immunes.

Certains auteurs tentent ainsi d'expliquer cette diversité de cible en reprenant l'hypothèse première de Lehnhardt (1) qui s'était intéressé à une population particulière de patients. Ceux-ci présentaient en effet une surdité bilatérale ayant évolué en 2 temps : l'atteinte de la deuxième oreille faisant suite à la première après de plusieurs années d'évolution.

Quelque soit la nature de ce premier événement labyrinthique (viral ou vasculaire...), il aurait pour conséquence d'éveiller le système immunitaire en lui démasquant des antigènes de l'oreille interne. La réponse immunitaire générée serait ensuite délétère même au niveau de l'oreille controlatérale pourtant saine initialement : certains dénomment cette forme particulière : « surdité sympathique ».

Bien s'il ne s'agisse que d'une hypothèse physiopathologique non démontrée à ce jour, plusieurs auteurs se sont interrogés sur l'élément déclencheur de la réponse auto-immune (67-71), et ont proposé que selon le type d'événement primaire, le stimulus antigénique démasqué soit différent (entraînant donc réponse immunitaire de spécificité différente selon les individus et ainsi dirigée contre différents constituants histologiques de l'oreille) : il n'y aurait donc pas une

surdité auto-immune mais la surdité serait la conséquence de plusieurs réactions auto-immunes différentes.

3.2 Arguments indirects : circonstances cliniques

Ainsi malgré de nombreux travaux scientifiques, la caractérisation du mécanisme de la surdité n'est pas univoque et on doit avoir recours à des arguments concernant le contexte de survenue de ces surdités pour étayer encore l'hypothèse d'auto-immunité.

a) Terrain génétique

La recherche d'une restriction génique concernant les gènes du CMH, molécules indispensables à la présentation antigénique et pouvant donc ainsi constituer un terrain favorisant l'auto-immunité, est un argument en faveur de l'origine auto-immune de ces maladies : on a ainsi pu identifier un terrain HLA particulier au cours des affections de l'oreille interne pour la maladie de Ménière (72-74) ou même peut-être au cours de la surdité brusque (75).

b) Réponses aux traitements immunosuppresseurs

La régression d'une maladie sous traitement immunosuppresseur est un argument supplémentaire pour évoquer qu'elle relève d'un mécanisme sinon auto-immun au moins immun.

Dans la description initiale de McCabe, la réponse au traitement immunosuppresseurs étant spectaculaire, elle a été incluse dans la définition même de surdité auto-immune (2) : les patients recevaient un traitement par corticoïdes associé à du cyclophosphamide (76). Au cours des surdités brusques, la corticothérapie en bolus par voie intraveineuse et en association avec des traitements vasodilatateurs, est devenue systématique depuis déjà plusieurs décades (77).

Par la suite, beaucoup d'études ont montré une meilleure efficacité des corticoïdes par voie générale dans les formes de surdités de perception progressives fortement suspectes d'être auto-immunes avec notamment dans certaines études, une corrélation entre réponse thérapeutique et présence d'auto-anticorps dirigés contre l'oreille

interne (40;78). Il n'existe cependant pas d'étude prospective et randomisée de disponible, ayant comparé l'efficacité de la corticothérapie par rapport à un placebo. Cependant les équipes spécialisées préconisent assez largement l'instauration d'une corticothérapie orale à forte dose (1 mg/kg/J), même à titre de test thérapeutique (76;79). Ensuite, un arrêt au bout d'un mois est décidé en cas d'échec ou de corticorésistance, ou une poursuite avec décroissance lente sur 6 mois est proposée en cas de réponse favorable (cette réponse pouvant d'ailleurs être initiée avec un délai de 2 à 3 semaines).

Du fait d'une meilleure connaissance des effets secondaires du cyclophosphamide, notamment en matière de néoplasie vésicale, l'association systématique de cet immunosuppresseur aux corticoïdes a été stoppée. Pourtant, certains patients ne répondent pas au traitement par corticoïdes seuls, et dans ces cas, un autre traitement immunosuppresseur est proposé. Parmi les différentes molécules disponibles, le choix s'est essentiellement porté sur le méthotrexate. Mais comme avec les autres immunomodulateurs testés, l'efficacité de ces traitements n'a pas toujours été confirmée dans les travaux réalisés, et la corrélation entre une évolution favorable et la présence d'auto-anticorps n'était pas la règle (80;81).

c) Données histologiques

La démonstration anatomopathologique d'une infiltration locale par des sanguines cellules mononuclées, lymphocytaires notamment, est très en faveur d'un mécanisme auto-immun.

Mais du fait même de la rareté de la pathologie mais aussi de la fonction et de l'accessibilité de l'oreille interne, l'analyse histologique et immuno-histo-chimique est très rarement disponible. Néanmoins on peut rapprocher les lésions observées chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique (82) ou chez d'autres patients dont la surdité était de mécanisme auto-immun (83), de celles étudiées dans les modèles d'animaux d'induction de surdité auto-immune par immunisation par des antigènes de l'oreille interne : dans les 2 cas on note une atrophie avec perte cellulaire au niveau des ganglions spiraux,

de l'organe de Corti et de la strie vasculaire (84) ainsi qu'une infiltration lymphocytaire à ce niveau (83).

d) Surdité au cours des maladies systémiques auto-immunes et dysimmunitaires

Un autre argument en faveur de l'origine auto-immune est apporté par la constatation chez l'homme que de nombreuses maladies dysimmunitaires et auto-immunes peuvent s'accompagner d'une surdité de perception (*cf tableau 2*).

(Par ailleurs certains modèles animaux de maladie auto-immune systémique comme le LES s'accompagnent aussi une atteinte de l'oreille interne de mécanisme auto-immun prouvé histologiquement) (85;86).

Pour 3 autres maladies pour lesquelles un mécanisme auto-immun est fortement suspecté, la prévalence de la surdité neurosensorielle ne peut être évaluée puisqu'elle est un critère diagnostique : il s'agit de pathologies entrant dans le cadre des vascularites: Syndrome de Cogan, Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada et Syndrome de Susac.

Néanmoins 3 cas de figure doivent inciter à la prudence :

1. La survenue de la surdité au cours de telles pathologies systémiques doit être assez fréquente afin qu'il ne s'agissent pas juste d'une association fortuite.
2. On doit avoir également démontré que cette pathologie systémique relevait bien d'un mécanisme auto-immun, ce qui n'est pas le cas pour toutes les pathologies citées.
3. D'autre part au cours de ces pathologies systémiques auto-immunes, la surdité ne relève pas toujours d'un mécanisme auto-immun (plusieurs mécanismes peuvent être intriqués et plusieurs structures anatomiques différentes touchées) :

Inflammation locale ou ostéosclérose au cours des rhumatismes inflammatoires, de la polychondrite atrophiante ou de la sarcoïdose, ou atteinte vasculaire au cours de la PAN, de la granulomatose de Wegener ou du Syndrome des anti-phospholipides.

Tableau 2 : Maladies auto-immunes et Dysimmunitaires pouvant se présenter avec une Surdité de perception.

| Pathologie | | Prévalence surdité perception | Nombre patients rapportés | Remarques | Références bibliographiques |
|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|
| Maladies inflammatoires. Auto-immunité incertaine | Colite ulcéreuse/ Crohn | | < 10 | Anticorps-anticollag ne II retrouvé une fois | (87-89) |
| | Maladie de Still | | < 10 | Surdité brusque | (90;91) |
| | Maladie de Behçet | 23,5   55% | > 50 | Anomalies vestibulaires très rares ou non rapportées | (92-95) |
| | Sarcoidose | | > 50 | Anomalies vestibulaires +, avec neurosarcoïdose : 80% des cas | (96;97) |
| | Polychondrite atrophiante | 40% ? | 10 à 50 | Anticorps anti-collagène II ? | (98;99) |
| Rhumatismes inflammatoires | Polyarthrite rhumato ide | 35   60% | > 50 | Surdité de transmission tout aussi fréquente | (100-105) |
| | Rhumatisme psoriasique | | < 10 | | (106;107) |
| | Spondylarthropathies | 35% | 10   50 | Pas d'atteinte vestibulaire rapportée | (108) |
| Connectivites | Syndrome de Sjögren | 46% | 10   50 | Facteur confondant : présence d'ACL dans 64% des cas ! | (109;110) |
| | Sclérodermie systémique | 20 à 27% | 50 à 100 | Dans 30% des cas associé à une atteinte vestibulaire | (111;112) |
| | LES | 22,5   66,7% | > 50 | Prédominance dans les fréquences graves dans une étude | (113-116) |
| | Antiphospholipides | | > 50 | Prévalence des anticorps importante dans la population présentant une surdité (mais souvent ni isotype Ig ni taux ni 2  contrôle ne sont définis !) : Jusqu'à 50%, mais 14% si contrôlé 2 fois. Prévalence surdité au cours du SAPL non déterminée. Signes vestibulaires et Brusque = fréquents | (117-122) |
| Vascularites systémiques | Horton/ Takayasu | < 7% | 10   50 | Fréquemment brusque | (123-128) |
| | Granulomatose Wegener | 8   56% | > 50 | Une atteinte associée de l'oreille moyenne est très fréquente | (129-132) |
| | Syndrome Churg-Strauss | 7% | 10   50 | | (133) |
| | PAN | | < 10 | | (134-136) |
| | Cryoglobulinemie | 22% | 10   50 | Anomalies vestibulaires fréquentes (22%) | (137) |

Et il ne doit pas non plus y avoir d'autres causes de surdité surajoutées survenant de façon synchrone comme une presbyacousie, une toxicité de certains traitements, etc.

D'autre part, bien qu'aucune étude n'ait été construite avec pour objectif d'étudier la prévalence des auto-anticorps spécifiques de l'oreille interne dans les s ra des patients atteints d'une surdité de perception associée à une maladie systémiques auto-immune, il est à noter que la positivité de ces auto-anticorps est variable dans ce cadre précis mais peut atteindre 60% des cas (avec la réserve que les effectifs étaient faibles et que des biais de recrutement ne pouvaient méthodologiquement être exclus dans ces études) (28;78;80).

II. Présentation de l'étude

Si ces résultats permettent donc d'affirmer que le mécanisme d'une surdité peut être auto-immun, il n'existe pas à ce jour de test immunologique qui puisse affirmer avec certitude pour un patient donné présentant une surdité de perception idiopathique que le mécanisme ayant entraîné ce handicap soit une réaction auto-immune. En effet les explorations de cette réponse immunitaire dirigée contre le soi ne sont ni assez sensibles, ni assez spécifiques et de réalisation trop complexe pour être réalisées en pratique courante.

Il paraît donc important de rechercher chez un patient donné des arguments simples en faveur du mécanisme potentiellement auto-immun de sa surdité. En effet pour ce type de surdité le pronostic fonctionnel spontané est péjoratif et pourtant certaines thérapeutiques immunosuppressives ont montré une bonne efficacité (28;40;78). Mais ces traitements immunosuppresseurs doivent être utilisés à bon escient, avec une indication de traiter rigoureuse afin d'éviter la survenue d'effets secondaires, parfois graves, et qui limitent leur utilisation.

C'est donc dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude prospective monocentrique consistant à réaliser un bilan immunologique à la recherche de signes d'auto-immunité systémique

chez tous les patients jeunes présentant une surdité de perception dite idiopathique (sans cause nosologiquement identifiée après réalisation du bilan clinique et paraclinique standard), sans tenir compte du mode de survenue et des signes ORL éventuellement associés.

L'objectif était de définir un sous groupe de patients dont l'origine auto-immune de la surdité de perception était hautement probable, et de tenter de mettre en évidence une meilleure réponse de ces patients à un traitement immunosuppresseur court (corticothérapie à forte dose).

Ainsi, si une différence statistiquement significative était mise en évidence, il serait justifié que ce bilan simple d'auto-immunité, prédictif d'une bonne évolution sous traitement, soit poursuivi à titre systématique dans ce cadre précis.

Patients et Méthodes

I. Population et recueil de données

Cette étude était prospective et monocentrique et l'investigateur principal était le CHU NANTES : Services de médecine interne (Professeur M. HAMIDOU) et de chirurgie ORL (Professeur P. BORDURE)

Tous les patients suivis en consultation d'ORL entre les 1er janvier 1999 et 2007 ayant bénéficié d'un dosage d'AAN ou d'ANCA ont été répertoriés grâce à la base de données du laboratoire de Biologie du CHU de NANTES (Dr M. AUDRAIN).

Chaque patient a ensuite été analysé rétrospectivement et inclus dans l'analyse si et seulement s'il réunissait tous les critères d'inclusion.

1. Eligibilité des patients

1.1 Critères d'inclusion

Les patients devaient présenter une surdité de perception : celle-ci était affirmée après réalisation d'un audiogramme tonal montrant un déficit auditif sur au moins une oreille de plus de 30dB sur au moins 2 fréquences testées et excluant les surdités de transmission ou mixte (déficit auditif identique en conduction aérienne et osseuse : « Rinne audiométrique fermé »).

Les patients étaient inclus sans tenir compte du mode d'apparition (Brusque ou progressif) de la surdité.

Cette surdité devait être considérée comme idiopathique : c'est à dire que pour les patients :

L'interrogatoire ne retrouvait pas de cause fortement plausible :

Ni antécédents de barotraumatisme, traumatismes sonores, traumatismes crâniens, ni antécédents de méningites ou otites à répétition.

Il n'y avait pas non plus de contexte familial de surdité (comprenant au moins 2 autres malades dans la famille apparentés au 1^{er} et/ou 2^e degré, et ayant eu moins de 60 ans au déclenchement de la surdité), ou de contexte médicamenteux ototoxique.

D'autre part l'examen clinique n'était pas en faveur d'une surdité de transmission ou mixte, avec cause ORL retrouvée (otite, myringite etc...). Il ne s'agissait pas non plus d'une surdité de perception avec cause systémique retrouvée et définie (Polyarthrite rhumatoïde et Spondylarthropathies, Vasculite pauci-immune etc...).

Les examens d'imagerie TDM et/ou IRM quant à eux devaient être normaux (excluant une malformation labyrinthique, un neurinome de l'acoustique, ou une mastoïdite...).

Enfin les examens biologiques à la recherche : d'une hypothyroïdie déséquilibrée, d'une maladie de Lyme, d'une Syphilis ou d'une infection à Chlamydiae étaient négatifs.

Et cette surdité devait concerner des patients jeunes : leur âge au début des symptômes ORL devait être inférieur à 60 ans.

1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

Bilan étiologique positif.

Age de début des symptômes supérieur à 60 ans.

Renseignements cliniques insuffisants ou inaccessibles.

1.3 Bilan systématique réalisé

a) Détails du bilan réalisé

Entre les 1^{er} janvier 1999 et 2007, tous les patients consultant pour une surdité dont le bilan étiologique initial était négatif, bénéficiaient d'un bilan biologique d'auto-immunité :

1. Examen clinique à la recherche de signes évocateurs d'une pathologie auto-immune

2. Recherche d'arguments biologiques en faveur

➤ d'une connectivite

Anticorps anti-nucléaires : AAN

Méthode d'immunofluorescence indirecte au 1/80^e suivie titrage en cas de positivité et d'une recherche de spécificité par méthode ELISA/ LUMINEX

Dosage du complément : CH50, C3, C4

➤ d'une vascularite

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : ANCA :

Méthode d'immunofluorescence indirecte au 1/20^e suivie en cas de positivité d'une recherche de spécificité par méthode ELISA ou LUMINEX

➤ d'un syndrome des antiphospholipides

Anticardiolipides IgM et IgG, suivie en cas de positivité de la recherche spécifique d'anti-b2 glycoprotéine I (IgM et IgG)

➤ d'un rhumatisme inflammatoire

CRP, Facteur rhumatoïde, Typage HLA B27

3. Recherche d'arguments biologiques indirects favorisant l'auto-immunité

Sérologies HCV, HBV, HIV

b) Coût du bilan systématique

Afin d'argumenter la discussion sur la poursuite ou non du bilan auto-immun systématique, la tarification des différents examens biologiques a été évaluée :

Tableau 3 : Coût en euros du bilan biologique d'auto-immunité réalisé

| | |
|--------------------------|-----------|
| AAN (IFI) | 11 |
| ANCA (IFI) | 11 |
| Facteur Rhumatoïde | 22 |
| ACL | 38 |
| CH50, C3, C4 | 49 |
| HLA B27 | 19 |
| Sérologies HCV, HBV, HIV | 44 |
| Total | 194 euros |

II. Définition des objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal était donc de montrer une différence d'efficacité des corticoïdes utilisés au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune entre 2 groupes de patients constitués :

Patients présentant des signes cliniques ou biologiques de maladie d'auto-immune systémique

Patients ne présentant aucun stigmate clinique ou biologique d'auto-immunité.

Une réponse positive à cette question inciterait à la poursuite du bilan biologique auto-immun systématique au cours des surdités idiopathiques débutant avant 60 ans.

2. Objectifs secondaires

Plusieurs objectifs secondaires ont été définis :

1. Evaluer la prévalence de l'auto-immunité non spécifique (sans cadre nosologique préalablement définissable) au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune.

2. Définir un groupe de patients ainsi dépistés et étant à risque de présenter une maladie systémique et devant bénéficier d'un suivi régulier en médecine interne.
3. Déterminer quels examens immunologiques ont été informatifs et doivent être poursuivis à l'avenir.
4. Rechercher des critères cliniques (mode de survenue, signes ORL) et en audiométrie devant faire suspecter l'étiologie auto-immune en priorité.
5. Définir quelle place doit avoir la recherche plus spécifique d'auto-anticorps dirigés contre l'oreille interne (non réalisés en pratique courante).

III Définition des critères d'évaluation

1. Critères de regroupement

Afin d'atteindre les objectifs primaires et secondaires fixés pour cette étude, il a été nécessaire de réaliser des sous-groupes de patients.

1.1 Groupe répondant à la définition : présence d'un contexte auto-immun

a) Contexte clinique

Tout patient présentant des signes cliniques compatibles avec ceux que l'on peut rencontrer dans un contexte auto-immun ou dys-immunitaire particulier et défini, mais pour qui ces critères cliniques ainsi que des critères biologiques validés étaient insuffisants pour affirmer le diagnostic étiologique (Classifications de l'ARA).

b) Contexte biologique

Afin d'éviter d'inclure des faux positifs on considèrerait que le bilan auto-immun était positif si les dosages répondaient à ces critères :

AAN seul > 1/320

ANCA positif en LUMINEX ou en ELISA

ACL : > 2N en IgG, test anormal à au moins 2 reprises à 6 semaines d'intervalle minimum.

Facteur Rhumatoïde : taux en test IgG humaines > 133% du seuil de positivité, et en l'absence de contexte d'hyper-gammaglobulinémie polyclonale.

1.2 Groupe répondant à la définition Triade de la Maladie de Ménière complète

Tout patient présentant la triade complète Acouphènes, Vertiges et Surdité, simultanément ou de façon asynchrone dans l'évolution de sa maladie était inclus dans ce sous-groupe.

1.3 Groupe répondant à la définition surdité profonde

Tout patient présentant une perte auditive bilatérale moyenne, calculée sur les 2x6 fréquences testées, supérieure ou égale à -75dB était inclus dans ce sous-groupe. Rétrospectivement il s'avérait que les patients de ce groupe étaient ceux dont le handicap de l'oreille la moins atteinte était supérieur ou égal à 3 ou égal à 2 mais avec une oreille au stade de cophose.

1.4 Groupe des patients ayant présenté une atteinte initialement unilatérale, secondairement bilatérale

Tout patient ayant présenté une atteinte initialement unilatérale et ayant évoluée dans un deuxième temps vers la bilatéralisation. L'intervalle de temps  coule  entre ces 2  v nements étant égal ou supérieur à 3 ans.

2. Définition des critères d'évaluation et de jugement

2.1 Asymétrie

Une surdité était asymétrique si la moyenne des pertes en décibels pour les 6 fréquences testées (250 à 8000 Hz) entre les 2 oreilles étaient au moins supérieure à 30.

2.2 Handicap fonctionnel

Afin d'évaluer la gravité fonctionnelle de la surdité, on calculait la perte moyenne en dB des fréquences conversationnelles (500, 1000 et 2000 Hz) pour chaque oreille et appliquait l'échelle des handicaps de l'audition binaurale suivante [*in ORL-Pathologie cervico-faciale, F. Legent & coll*] :

Perte 0 à 20 dB, Stade 0: Audition normale ou subnormale

Perte de 20 à 40 dB, Stade 1 : Déficience auditive légère

Perte de 40 à 70 dB, Stade 2 : Déficience auditive moyenne

Perte de 70 à 90 dB, Stade 3 : Déficience auditive sévère

Perte > 90 dB, Stade 4 : Déficience auditive profonde voire cophose.

2.3 Gravité par oreille

Application de l'échelle de handicap binaural selon la moyenne de la perte auditive pour des 6 fréquences testées pour chaque organe auditif.

2.4 Prédominance de la perte auditive selon les fréquences

Une perte auditive supérieure en moyenne d'au moins 10 dB à la fréquence 500 Hz par rapport à la fréquence 1000 Hz définissait une surdité prédominant dans les timbres graves.

2.5 Aggravation

Toute aggravation de la surdité d'une oreille, quelque soit son mode de survenue : brutale ou progressive, attestée à l'audiogramme tonal par une perte d'au moins 20 dB en moyenne sur les 6 fréquences testées.

Toute bilatéralisation correspondait donc à cette définition (l'oreille non malade initialement était notée avec une perte de 0 dB).

2.6 Efficacité objective

Elle correspondait soit à une amélioration d'au moins +10dB en moyenne sur les 6 fréquences testés en audiométrie tonale, soit à un gain d'au moins 10 dB pour un seuil d'intelligibilité donné et fixé arbitrairement à 50%.

2.7 Efficacité subjective

Correspondait à une amélioration de la symptomatologie ORL ressentie et décrite spontanément par le patient. Elle pouvait indépendamment concerner chacun de ces symptômes : Surdité, Vertiges, Acouphènes.

2.8 Cophose

Perte auditive strictement supérieure à -110 dB sur toutes les fréquences testées, y compris les basses fréquences.

2.9 Suivi après le diagnostic d'auto-immunité

Ce suivi était calculé en mois et correspondait à la durée entre l'apparition d'un symptôme ou la positivité d'un examen biologique classant le patient dans le groupe « auto-immunité » et la dernière consultation en date (au CHU dans le service d'ORL ou de Médecine interne ou auprès du médecin traitant : conversation téléphonique).

3. Schéma thérapeutique et éligibilité à l'évaluation de l'efficacité du traitement par corticoïdes

Dans le cadre des surdités brusques les patients recevaient entre autres : SOLUMEDROL IV pendant 3 jours à dose comprise entre 3 mg/kg/J et 15 mg/kg/J.

Pour les surdités progressives : la décision de traitement par corticoïdes oraux était collégiale, puisque faisant suite à une consultation pluridisciplinaire avec des 2 praticiens hospitaliers en ORL

et en Médecine interne. Il s'agissait toujours du même médecin interniste et les patients n'étaient suivis que par 2 chirurgiens ORL différents, travaillant dans la même équipe.

Au cours de ces traitements per os, les doses thérapeutiques étaient comprises entre 0,7 et 1 mg/kg et par jour.

La décision de traitement n'était jamais prise lors de la première consultation : du fait du mode évolutif souvent fluctuant de la surdité, les patients étaient réévalués à un mois : c'est seulement en cas de persistance ou aggravation des symptômes (attesté par un audiogramme) qu'un tel traitement était envisagé

Comme il est proposé dans la littérature, le traitement était instauré pour 4 semaines, délai au décours duquel les patients étaient revus en consultation groupée ORL et Médecine Interne. L'efficacité et les effets secondaires de ces traitements étaient alors évalués.

En cas d'efficacité et de bonne tolérance le traitement était progressivement diminué sur 6 mois. En cas d'échec thérapeutique ou de complication iatrogène, le traitement était arrêté brutalement (pas de risque d'insuffisance surrénalienne théoriquement sur cette durée brève).

IV. Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel STATVIEW.

Les tests utilisés ont été :

Pour étudier la relation entre 1 variable quantitative et une variable qualitative binaire (comparaison de 2 moyennes) du fait de notre effectif faible, un test de Mann et Whitney a été utilisé.

Pour étudier la relation entre 2 variables qualitatives binaires le test de chi-2 était utilisé si les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5, dans le cas contraire on avait recours au test de Fisher.

Dans tous les cas, les test statistiques ont été réalisés avec une seuil de première espèce de 5% : le seuil de significativité des résultat était $p < 0,05$.

Résultats

I. Globaux

1. Inclusion

Du 1^{er} janvier 1999 au 1 janvier 2007, 104 patients suivis en consultation dans le service de chirurgie ORL du CHU de Nantes ont bénéficié d'une recherche d'auto-anticorps (AAN et/ou ANCA).

Deux dossiers, introuvables, n'ont pu être analysés. Pour ces 2 patients le motif de recours à la consultation d'ORL n'a pas pu être déterminé.

Parmi les autres, 84 présentaient une surdité unilatérale ou bilatérale (sans présager du caractère de cette surdité : transmission/ perception ou mixte) mais 35 patients ne répondaient pas à nos critères d'inclusion.

Ainsi, 49 patients ont pu être inclus car ils présentaient une surdité de perception qui répondait à notre définition de « surdité idiopathique du sujet jeune ».

Tableau 4 : Causes de surdité non idiopathique des patients suivis en ORL et ayant bénéficié d'une recherche d'AAN ou d'ANCA.

| Etiologie | Nombre de | |
|--|-----------|------|
| | patients | % |
| Age de début > 60 | 6 | 17,1 |
| Familial | 5 | 14,3 |
| Otospongiose | 5 | 14,3 |
| Traumatismes | 3 | 8,6 |
| Myringite | 2 | 5,7 |
| Cholesteatome | 1 | 2,9 |
| Facteur étiologique confondant <i>Diabète 3, Brucellose 1, Radiothérapie pour tumeur intra-cérébrale 1, Divers 1</i> | 6 | 17,1 |
| Etiologie retrouvée <i>Spondylarthrite ankylosante 3, Syndrome de Cogan 1, Granulomatose de Wegener 1, Cytopathie mitochondriale 1.</i> | 6 | 17,1 |
| Presbyacousie accélérée | 1 | 2,9 |
| TOTAL | 35 | |

Remarque : *L'atteinte ORL des patients présentant un rhumatisme inflammatoire ou une vascularite, n'était pas l'élément clinique qui avait orienté le diagnostic étiologique mais survenait au cours de la maladie systémique. Cette complication ORL étant directement liée à la pathologie systémique, il a été décidé de ne pas inclure les patients dans l'étude. En effet l'objet de celle-ci est d'évaluer l'intérêt de la recherche de l'auto-immunité au cours des surdités de perception idiopathiques. De plus, si nous avons décidé de traiter ces dossiers, nous aurions été confronté à un biais de recrutement : tous les patients présentant ce type de pathologie systémique ne sont pas suivis seulement par le service d'ORL et le bilan biologique d'auto-immunité pouvait avoir été réalisé par un autre service : ces patients n'apparaissent pas dans la base de données utilisée pour notre recrutement.*

2. Cohorte

2.1 Données descriptives

a) Délai de recours à la consultation ORL

Sans tenir compte des antériorités de consultation des patients (médecin généraliste, spécialiste de ville ou d'un autre CHU), on calculait le délai écoulé entre les premiers symptômes ORL et la première consultation au CHU de Nantes : 8,7 années en moyenne (0 à 30 ans).

b) Durée du suivi hospitalier

Les patients ont été suivis dans le service d'ORL du CHU pendant 34,4 mois en moyenne (1-277 mois).

c) Sex ratio

On dénombrait autant d'hommes (24) que de femmes (25) : ce qui correspondait à un sex ratio de 0,96.

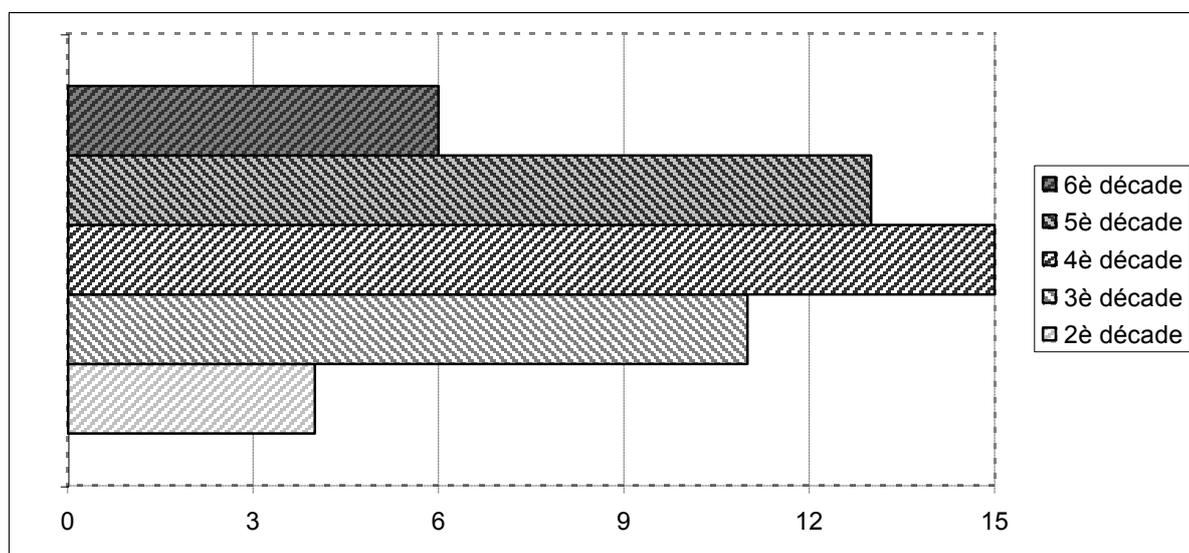
2.2 Sémiologie clinique ORL

a) Au déclenchement de la maladie

➤ Age

L'âge moyen au moment de l'apparition des premiers symptômes ORL était de 36,1 ans (11-55 ans), avec une répartition par décade comme suit : près de 4 patients sur 5 (79,6%) avaient entre 22 et 49 ans au début des symptômes ; et les symptômes apparaissant majoritairement au cours de la 4^e décade (30,6% des cas).

Figure 1 : Répartition des patients inclus par tranche d'âge de survenue des premiers symptômes ORL.



➤ Mode d'apparition

Le mode d'apparition de la symptomatologie ORL n'a pu être rapporté que 32/49 fois (65,3% des cas) : tenant au fait que la phase initiale était parfois très ancienne (plusieurs années).

Il s'agissait le plus fréquemment d'une installation brusque : 13 cas. Assez souvent il s'agissait d'une installation rapide (quelques semaines) : 9 cas ou progressive (plusieurs mois) : 10 cas.

Tableau 5 : Répartition du mode de survenue de l'épisode ORL initial

| Type de survenue | N cas | % pop. Déterminée | % total |
|------------------|-------|-------------------|---------|
| Progressif | 10 | 31,3 | 20,4 |
| Rapide | 9 | 28,1 | 18,4 |
| Brusque | 13 | 40,6 | 26,5 |

➤ Caractéristique des signes ORL initiaux

La caractérisation des symptômes initiaux a pu être obtenue dans 37 cas (75,5%).

La surdité se manifestait lors de l'épisode index dans 30 cas (81,1%). Dans 7 cas la surdité n'était donc pas présente à la phase initiale et

était précédée par des acouphènes seuls (3 patients), des vertiges seuls (3 patients) ou l'association des 2 (1 patient).

Dix-huit patients présentaient donc des acouphènes lors de l'épisode index et 10 patients une symptomatologie vertigineuse.

On retrouvait la classique triade « de Ménière » dans 6 cas.

D'autres symptômes étaient plus rares (3 cas) : sensation d'instabilité, de plénitude auriculaire ou de résonance anormale.

Tableau 6 : Répartition des symptômes ORL survenant lors de l'épisode index.

| Symptômes | N de patients | % pop. Déterminée | % total |
|-------------------------|---------------|-------------------|-------------|
| Surdité seule | 16 | 43,2 | 32,7 |
| Acouphènes seuls | 3 | 8,1 | 6,1 |
| Vertiges seuls | 3 | 8,1 | 6,1 |
| Surdité + Acouphènes | 8 | 21,6 | 16,3 |
| Surdité + Vertiges | 0 | 0,0 | 0,0 |
| Acouphènes + Vertiges | 1 | 2,7 | 2,0 |
| Triade | 6 | 16,2 | 12,2 |
| Total Surdité | 30 | 81,1 | 61,2 |
| Total Acouphènes | 18 | 48,6 | 36,7 |
| Total Vertiges | 10 | 27,0 | 20,4 |

➤ Latéralité

Pour 28 des 30 patients ayant présenté initialement une surdité, il a été possible de déterminer la latéralité de l'atteinte initiale : unilatéralité 17 cas (60,7%), bilatéralité d'emblée 8 cas (28,6%) bilatéralisation en moins de 12 mois : 3 cas (10,7%)

b) Mode évolutif de la surdité

Celui-ci a pu être évalué pour 37 patients (75,5%) :

On pouvait considérer qu'il y avait une aggravation dans 34 cas (69,4%), avec notamment fréquente bilatéralisation : 14 cas parmi ceux dont la latéralité initiale était décrite (soit 48,3%) et apparition

d'une surdité pour les 7 patients pour qui ce symptôme n'était pas présent initialement.

Lorsque cela était mentionné (29 fois : 59,2%), on pouvait déterminer qu'une telle évolution survenait le plus souvent plusieurs années après la phase initiale : 22 fois sur 29 (75,9%) une aggravation était notée après un an d'évolution (7 fois sur 29 : 24,1%, elle survenait donc dans la première année suivant l'apparition des premiers signes ORL).

L'apparition moyenne d'une aggravation survenant au delà de la première année était de 8 ans après l'apparition des premiers symptômes (1-25 ans).

Cette aggravation se faisait sous forme de « surdité brusque » dans 10 cas sur 22 : 45,5%.

Par ailleurs on indiquait aussi que la symptomatologie était fluctuante dans 21 cas (56,8%), stable dans 3 cas et on assistait à une récupération à 9 ans de l'entrée dans la maladie dans 1 cas (après une phase d'aggravation de plusieurs années).

c) Phase d'état

➤ Latéralité de la surdité

A la phase d'état, la surdité est bilatérale 44 fois sur 49 (89,8%), symétrique 36 fois (73,5%) et asymétrique 8 fois (16,3%).

Chez 5 patients (10,2%), la surdité n'atteignait donc qu'une oreille.

➤ Autres symptômes de la « Triade de la Maladie de Ménière » :

Les acouphènes faisaient partie de la symptomatologie ORL chez 37 patients et les vertiges dans 25 cas.

Autrement dit : les acouphènes apparaissaient dans l'évolution dans 15 cas (parmi les 37 patients dont on possède la description du premier épisode ORL soit 40,5%) et les vertiges dans 11 cas (parmi les 37 patients dont on possède la description du premier épisode ORL soit 29,7%).

La triade était complète à la phase d'état (sans critère temporel) dans 24 cas (49%).

➤ Autres symptômes rapportés

On rapportait, mais de façon moins fréquente, d'autres symptômes pouvant émaner l'évolution de la maladie ORL :

Eléments du syndrome vestibulaire (déviation et/ou nystagmus) : 8 cas , plénitude auriculaire: 6 cas, Céphalées : 3 cas

2.3 Audiogrammes

a) Sévérité de l'atteinte

➤ Sévérité par oreille

Hormis les 5 oreilles non atteintes, 18 présentaient une atteinte légère. Le handicap le plus fréquent, avec 47 cas, était un déficit auditif moyen.

La déficience auditive était sévère, comprise en moyenne entre -70 et -90 dB dans 15 cas.

Enfin l'atteinte était profonde dans 13 cas, pouvant aller jusqu'à la cophose dans 12 cas.

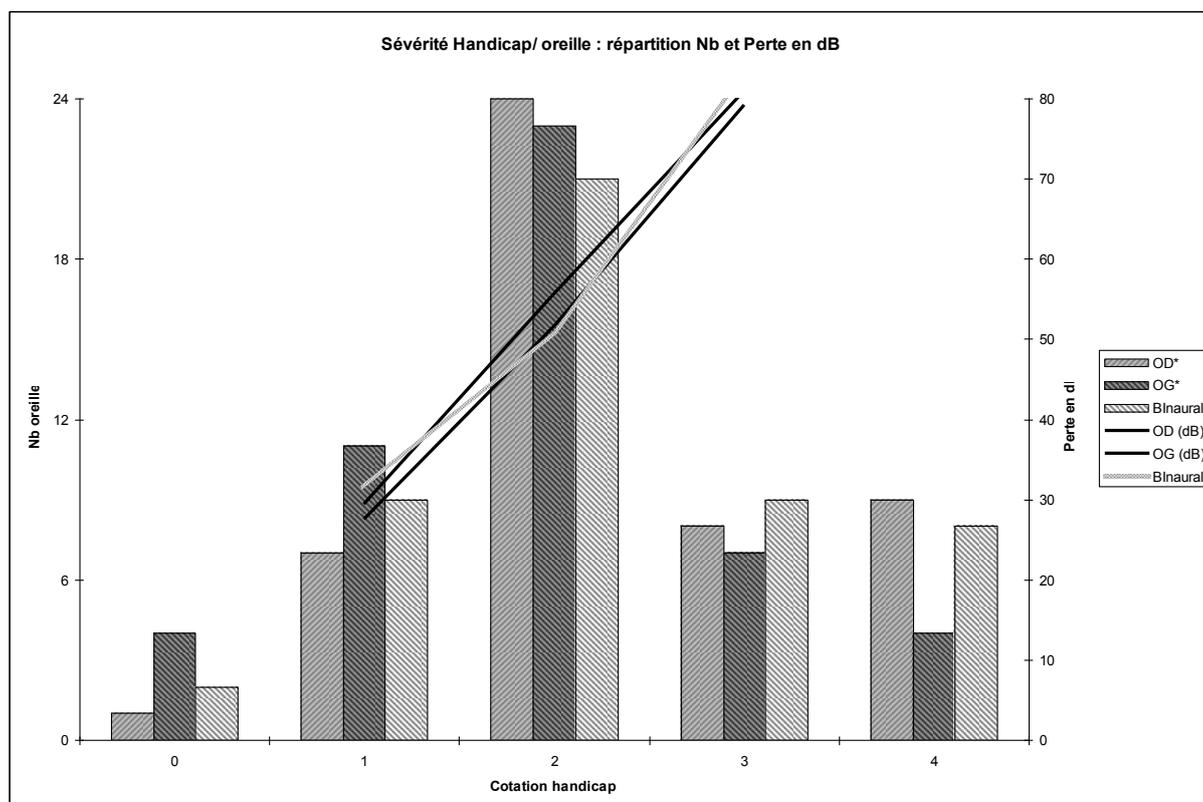
Tableau 7 : Répartition du nombre de patients selon la sévérité de l'atteinte : OD, OG et binaural

| Gravité Handicap | Nb d'oreilles ou de patients | | | Perte moyenne (dB) | | |
|---------------------|------------------------------|-----|------------|--------------------|------|------------|
| | OD* | OG* | Binaural** | OD | OG | Binaural** |
| 0 à -20 dB 0 | 1 | 4 | 2 | | | |
| Moins 20 à -40 dB 1 | 7 | 11 | 9 | 27,5 | 29,4 | 31,5 |
| Moins 40 à -70 dB 2 | 24 | 23 | 21 | 51,7 | 55,7 | 50,9 |
| Moins 70 à -90 dB 3 | 8 | 7 | 9 | 79,2 | 81 | 82,8 |
| > - 90 dB 4 | 9 | 4 | 8 | | | |

* Calculé à partir de la moyenne des 6 tonalités testées pour chaque oreille

** Calculé à partir de la moyenne des 2x3 tonalités conversationnelles pour les 2 oreilles.

Figure 2 : Répartition du handicap selon sévérité et indication de la perte moyenne en dB par catégorie.



➤ Sévérité par patient

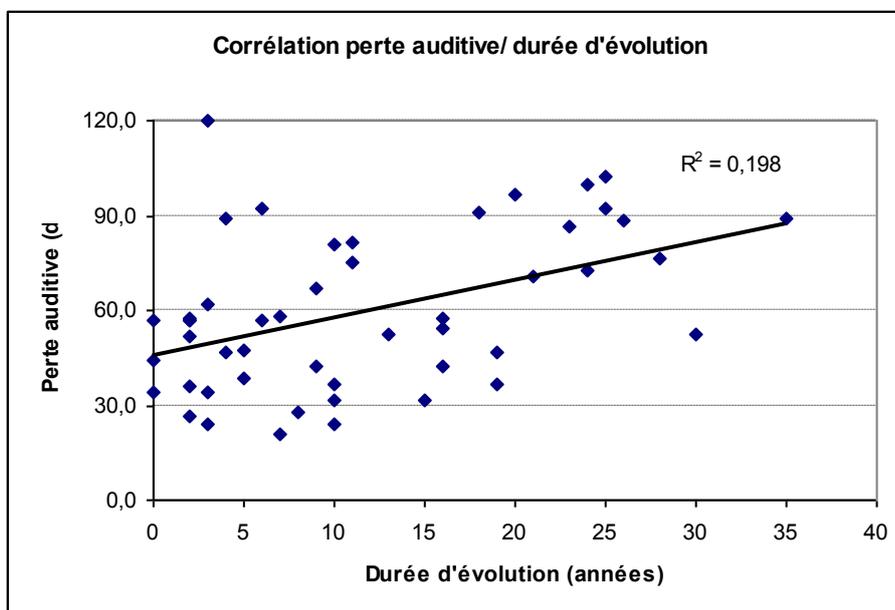
En prenant en compte l'atteinte moyenne dans les fréquences conversationnelles pour chaque patient, le handicap binaural était réparti comme suit :

subnormal ou léger 11 fois, moyen 21 fois et sévère à profond 17 fois.

➤ Corrélation entre sévérité et durée d'évolution de la maladie

La perte auditive moyenne pour les 2x6 fréquences testées pour chaque patient a pu être corrélée à la durée d'évolution des symptômes : ces 2 paramètres sont liés de façon significative (Spearman correlation/ Rho 0,42, p = 0,0036).

Figure 3 : Corrélation entre moyenne de la perte auditive (dB) sur les 12 fréquences testées pour les 2 oreilles et la durée d'évolution de la maladie



b) Prédominance du déficit auditif selon les fréquences sonores
 Sur les 98 oreilles testées, 12 sont au stade de cophose (12,2%) et 5 sont normales.

Parmi les profils de perte auditive 14 patients présentaient un déficit prédominant dans les timbres graves, cette distinction ne se voyant que de façon unilatérale, même lorsque la surdité était bilatérale. Cette prédominance dans les graves représentait donc 17,3% des oreilles atteintes et n'étant pas au stade de cophose.

2.3 Stigmates d'auto-immunité

a) Clinique extra-ORL

Nous avons considéré que 3 patients pouvaient être classés sur des bases cliniques seules comme présentant des éléments dysimmunitaires : il s'agissait en effet de patients présentant des symptômes pouvant s'accorder avec une maladie auto-immune mais dont l'étiologie formelle, du fait d'un bilan sérologique auto-immun strictement négatif, n'a pu être confirmée.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients présentant des signes cliniques de dysimmunité

| | Signes cliniques | Pathologie auto-immune suspectée |
|---|--|--------------------------------------|
| 1 | Polyarthralgies d'horaires inflammatoires Syndrome sec oculaire | Syndrôme de Gougerot-Sjögren |
| 2 | Polyarthralgies d'horaires inflammatoires Syndrome sec oculaire et buccal | Syndrôme de Gougerot-Sjögren |
| 3 | Polyarthrite inflammatoire non érosive Corticocensibilité | Polyarthrite rhumatoïde séronégative |

D'autre part une quatrième patiente a été incluse dans cette catégorie car, bien que le bilan d'auto-immunité réalisé dans le cadre de ce protocole ait été négatif, elle présentait un antécédent récent de maladie auto-immune spécifique d'organe, avec auto-anticorps (anti-TPO), à savoir une Thyroïdite de Hashimoto.

b) Données du bilan immunologique systématique réalisé

Nous avons pu considérer que 9 patients présentaient des stigmates biologiques d'auto-immunité. Ceci correspond donc à une prévalence d'auto-immunité biologique dans le cadre des surdités idiopathiques répondant à nos critères d'inclusions de 21,4%.

On retrouvait ainsi des AAN > 1/160 4 fois (8,2%) mais sans spécificité déterminable en ELISA/LUMINEX, des ANCA par 2 fois (4,1%) : C-ANCA non déterminables en ELISA et des MPO-ANCA à 16u (2%), des Anticorps anti-cardiolipides 2 fois (4,1%) (re-contrôlés positifs à 6 semaines et de type IgG à un taux > 20 UGPL).

Enfin un facteur rhumatoïde réagissant contre le fragment FC d'IgG humaine était positif par 3 fois à taux > 40u (6,1%), et contre le fragment FC d'IgG rabique (plus grande spécificité) 1 seule fois (2%). Les anti-CCP n'ont pas été dosés.

Pour aucun de ces 9 patients il n'existait de signe clinique pouvant orienter vers une pathologie auto-immune active. Par contre l'un

d'entre eux présentait une thrombopénie périphérique d'origine auto-immune (PTI) avec recherche d'anticorps anti-plaquettes négative.

D'autre part, les sérologies HBV et HCV réalisées étaient toutes négatives. Le typage HLA B27 était positif pour 2 patients qui n'avaient pas de contexte évocateur de spondylarthropathie.

Le dosage du complément montrait une diminution isolée du C4 chez 2 patients, sans conséquence pathologique.

Tableau 9 : Récapitulatif des données biologique immunologiques pour les 9 patients pour lesquels une anomalie était détectée

| Patients | Immunologie | normes laboratoire |
|----------|--|-----------------------|
| 1 | MPO-ANCA 16 | < 9 |
| 2 | AAN homogène 1/320 | |
| 3 | AAN mouchetés 1/320 | |
| 4 | AAN mouchetés 1/320 | |
| 5 | FR : humain 91, lapin 79, AAN 1/160 | < 20 |
| 6 | FR : humain 40, lapin <20 | < 20 |
| 7 | FR : humain 61, lapin <20 | < 20 |
| 8 | ACL 20 UGPL | < 10 |
| 9 | ACL 90 UGPL et C-ANCA sans spécificité 1/320 | |

Au total la prévalence dans notre série de l'auto-immunité selon notre définition était donc de 26,5%.

➤ Suivi après résultat

La durée actuelle du suivi clinique et/ou biologique après le diagnostic d'auto-immunité au CHU était de 31 mois (2-75 mois). Néanmoins les examens immunologiques n'ont été recontrôlés que dans 44,4% des cas où ils étaient positifs (4 patients sur 9).

2.5 Interventions thérapeutiques

a) Chirurgie ORL

Devant l'importance et le retentissement des symptômes cochléo-vestibulaires, une décompression du sac endo-lymphatique était réalisée pour 5 patients. On notait un bon résultat, avec disparition des signes d'accompagnement de la surdité, 4 fois sur 5 mais cette amélioration n'était pas définitive puisque les symptômes réapparaissaient toujours en moyenne vers le 32^e mois (4-84 mois). Un implant vibrant était posé, 3 implants cochléaires ont été proposés (2 déjà posés).

b) Traitement médical

Les patients recevaient au cours de l'évolution de leur pathologie un traitement médicamenteux (« traitement ORL ») alliant Vasodilatateurs, Anti-vertigineux (comme bêta-histine) et/ou Diurétique (inhibiteur de l'anhydrase carbonique). L'efficacité sur le long terme de ces traitements était très modeste.

En règle ces traitements étaient tentés avant une éventuelle corticothérapie ou dans le même temps en cas de surdité brusque.

➤ Indications de Corticothérapie

Une indication de corticothérapie était posée pour 32 patients, correspondant à 38 cures.

Cinq patients n'ont pas pris le traitement (refus ou perdu de vue).

Dix-huit fois l'indication n'était pas clairement renseignée (état stationnaire ou aggravation), pour 9 patients il s'agissait avec certitude d'aggravation, non brutale. Deux fois, la gravité du handicap à elle seule motivait la mise en route du traitement, et 1 fois elle faisait suite à une absence d'amélioration post-chirurgicale.

Sept fois la prescription se faisait à forte dose, par voie intra-veineuse dans le cadre d'une surdité brusque.

Un patient bénéficiait d'une corticothérapie locale.

➤ Pour les surdités brusques

Le traitement par corticoïdes était instauré simultanément au « traitement ORL » : l'efficacité respective de ces 2 traitements était donc indissociable.

Pour les 7 cures réalisées (a priori plus de 3 mg/kg pendant au moins 3 jours), le résultat n'était évaluable que 5 fois.

Une amélioration des symptômes a été notée une fois mais avec rechute au bout de quelques mois, sous forte dose de corticoïdes (58 mg/J) per os. Ce traitement était inefficace les 4 autres fois (57,1%).

➤ Pour les surdités chroniques

Traitement local

Le patient ayant bénéficié de l'injection locale de dexaméthasone n'était pas amélioré.

Traitement par voie orale

Influence des autres traitements

Sur les 22 patients ayant bénéficié de la corticothérapie orale (23 cures), 8 d'entre eux (36,4%) prenaient en même temps le « traitement ORL ». Dans 5 cas celui-ci était ancien et la posologie n'était pas modifiée au moment de l'instauration de la corticothérapie. Dans 3 cas la prise de ces traitement était récente : 2 fois car il s'agissait d'une surdité brusque récente, les corticoïdes p.os étant prescrits en relais des bolus IV dans ces cas précisément, le traitement s'avérait inefficace.

Une fois seulement, on introduisait les corticoïdes en même temps qu'un traitement diurétique : avec une efficacité sur la surdité.

Néanmoins le traitement ORL ne semblait pas influencer la réponse aux corticoïdes puisque la proportion de réponses et de non réponses aux corticoïdes et le ratio réponses/ non réponses lorsque les 2 traitements étaient pris simultanément étaient équivalentes ($p > 0,99$).

Tableau 10: Nombre de cures selon efficacité et types de traitement associés.

| Corticoïdes | Seuls | Avec traitement ORL |
|----------------|-------|---------------------|
| Réponse + | 9 | 4 |
| Pas de réponse | 7 | 3 |

Ainsi 25 cures de corticoïdes p.os, entre 0,7 mg/kg/J et 1 mg/kg/J d'équivalent Prednisone (un patient recevait Medrol 32 mg/J) ont été réalisées. Deux d'entre elles ont été interrompues au bout de 2 semaines du fait d'effets secondaires.

Une efficacité était retrouvée 13 fois (52%) et était objectivée à l'audiogramme (tonal et/ou vocal) à 6 reprises (24%). L'amélioration était subjective pour 7 patients, portant sur les signes accompagnant la surdité, par exemple : acouphènes (4 patients), Vertiges (1 cas), sensation de plénitude (1 cas).

En revanche aucune amélioration ne survenait pour 10 patients (40%).

Tableau 11 : Récapitulatif du traitement par corticoïdes : données calculées « en intention de traiter ».

| Type de cure | N. cure | Efficacité | | | | | |
|--------------|---------|------------|------------|------|--------------|-----------------------------|----------|
| | | OUI | | ND | NON | | |
| | | Objective | Subjective | | Inefficacité | Arrêt pour effet secondaire | Non pris |
| IV | 7 | 1 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| % | 18,4 | 14,3 | 0 | 28,6 | 57,1 | 0 | 0 |
| p.os | 30 | 6 | 7 | 0 | 10 | 2 | 5 |
| % | 78,9 | 20 | 23,3 | 0 | 33,3 | 6,7 | 16,7 |
| % | | 43,3 | | 0 | 46,7 | | |
| local | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| % | 2,6 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 |
| TOTAL | 38 | 7 | 7 | 2 | 15 | 2 | 5 |
| % | | 18,4 | 18,4 | | 39,5 | 5,3 | 13,2 |
| % | | 36,8 | | 5,3 | 57,9 | | |

Ainsi donc, lorsque les médecins envisageaient la prescription d'une cure de corticoïdes par voie orale, celle-ci n'a pu être efficace que dans 43,3% des cas. Et cette efficacité a été établie sur des critères objectifs (audiogramme tonal et ou vocal) 6 fois soit dans 28,9% des cas.

Tableau 12 : Critère objectifs de jugement de l'efficacité des corticoïdes p.os

| | | TONAL OD | TONAL OG | VOCAL OD | VOCAL OG |
|-----------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Patient 1 | Avant | C C C C C C | - - - - - | C C C C | 90% à 90 dB |
| | Après (gain dB en tonal) | C C C C C C | 80 100 90 70 60 80 | C C C C | 90% à 90 dB |
| Patient 2 | Avant | - - - - - | - - - - - | 40% à 100 dB | 60 70 70 ^{90% max à 100} |
| | Après (gain dB en tonal) | 90 90 90 80 70 80 | 70 70 70 60 50 50 | 40% à 100 dB | 55 60 65 70 |
| Patient 3 | Avant | - - - - - | - - - - - | 45 50 60 70 | 70 75 90 90% |
| | Après (gain dB en tonal) | 70 80 60 20 30 10 | 80 90 90 60 40 50 | 25 30 35 40 | 30 35 40 50 |
| Patient 4 | Avant | C C C C C C | - - - - - | 80% à 100 Db | 50 55 55 60 |
| | Après (gain dB en tonal) | C C C C C C | 70 60 60 50 50 50 | C C C C | 25 30 35 45 |
| Patient 5 | Avant | - - - - - | - - - - - | 90% à 80 dB | 75 80 80 90 |
| | Après (gain dB en tonal) | 60 70 80 70 60 60 | 60 80 70 60 60 70 | 90% à 80 dB | 35 35 45 60 |
| Patient 6 | Avant | - - - - - | - - - - - | ^{90% max à 100} | 40 45 50 60 |
| | Après (gain dB en tonal) | 60 60 60 60 70 80 | 30 20 30 70 70 80 | 65 70 80 | 40 45 60 70 |

➤ Effets secondaires

On dénombrait 8 effets indésirables (21,1% du total des cures).

Ceux-ci ont imposé l'arrêt du traitement 2 fois, précocement.

Pour les 6 autres, il ne s'agissait que d'effets mineurs. Aucun effet secondaire n'a entraîné une hospitalisation du patient.

Notons qu'une cortico-dépendance était établie par 2 fois : à 30 mg/J pour un patient, à 10 mg/J pour l'autre.

Tableau 13 : Liste des effets secondaires liés à la corticothérapie répertoriés

| | Nb patients | Arrêt traitement |
|--------------------------|-------------|------------------------------------|
| Prise de poids | 2 | 0 |
| Epigastralgies | 1 | 1 |
| Insomnies | 1 | Momentané (reprise faible dose) |
| Corticodépendance | 2 | 0 |
| Intolérance non précisée | 2 | 1 |

➤ Autres traitements immunosuppresseurs

D'autre part, après échec d'une cure de corticoïdes per os, une patiente a bénéficié d'un traitement par Méthotrexate 15 mg/sem. Cet immunosuppresseur s'est avéré inefficace sur la symptomatologie ORL et a même entraîné pendant la durée du traitement des infections urinaires à répétition.

II. Comparaison des résultats entre différents groupes de patients

1. Patients susceptibles d'auto-immunité

1.1 Données générales

a) Sex ratio

Celui-ci, comme fréquemment en matière d'auto-immunité et alors qu'il était voisin de 1 pour l'ensemble de la cohorte, est en faveur d'une prédominance de femmes en cas de stigmates d'auto-immunité: 4 hommes pour 9 femmes (0,44), mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,12$).

b) Age de survenue des premiers symptômes ORL

Les patients chez qui on retrouve des stigmates auto-immuns sont plus âgés lors de la survenue des premiers symptômes ORL : 39,5 vs 34,9 ans mais cette différence n'est pas significative ($p=0,17$).

c) Délai de prise en charge au CHU après les premiers symptômes ORL

Celui-ci est plus court en moyenne dans le groupe dit auto-immun en comparaison aux autres patients (7,1 vs 9,3 années), sans que cela ne soit significatif ($p=0,48$).

1.2 Mode d'apparition des 1ers symptômes ORL

Une description du mode d'apparition des premiers signes ORL et du mode évolutif de ceux-ci était obtenue respectivement pour 61,5% des patients du groupe « auto-immun » et moins de 69,4% pour le groupe des autres patients.

L'installation des symptômes était rapide ou progressive dans 62,5% des cas (5/8 décrits) pour les patients du groupe « auto-immunité » vs 58,3% pour les autres (14/24 décrits) : $p=0,83$. Les taux de survenue de type surdité brusque étaient également en proportion similaire dans les 2 groupes avec 3/13 et 5/19 cas respectivement.

1.3 Phase d'état

a) Evolution

L'évolution de la surdité était fluctuante pour les patients avec signes d'auto-immunité dans 75% des cas (6/8 décrits) contre 60% (15/25 décrits) pour les autres patients : ces données sont équivalentes dans les 2 groupes ($p=0,68$).

A la phase d'état de la maladie, il n'y avait pas non plus de différence significative entre les 2 groupes concernant ni la latéralité ($p=0,11$), ni les signes ORL associés à la surdité : Triade de Ménière ($p=0,29$).

b) Sévérité

La sévérité de l'atteinte pouvait être considérée, en terme de perte moyenne en dB sur les 6 fréquences testées pour chaque oreille, comme identique dans les 2 groupes déterminés : avec ou sans signes d'auto-immunité ($p = 0,05$ pour l'oreille droite, $0,4$ pour l'oreille gauche).

De même la moyenne du handicap de l'oreille la moins atteinte était identique dans les 2 groupes ($p = 0,16$).

c) Audiogramme

Concernant le timbre de la surdité : on ne retrouvait que 6 fois une prédominance de perte auditive dans les fréquences graves pour les patients ne présentant pas de stigmates d'auto-immunité (6/36 = 16,7%), tandis que cette perte sur les timbres graves était notée 8 sur 13 (61,5%) fois dans le groupe « auto-immun ». Cette différence est significative au plan statistique ($p=0,004$). Une surdité avec stigmates d'auto-immunité atteignait donc préférentiellement les fréquences graves.

1.4 Traitements

Quant à la réponse aux corticoïdes par voie orale : objectif principal de l'étude, elle n'est pas différente puisque sur les 23 cures prises pendant au moins 1 mois, une amélioration a été obtenue 10 fois sur 18 (55,6%) dans le groupe des patients ne présentant pas de marqueur auto-immun contre 3 sur 5 (60%) pour les patients du groupe où une physiopathologie auto-immune était probable ($p=0,85$).

Tableau 14 : Efficacité des cures de corticoïdes menées à terme

| | Groupe Auto- immunité | Autres |
|---------------------------|-----------------------------|--------|
| N cures | 5 | 18 |
| Efficacité globale | 3 | 10 |
| % efficacité | 60% | 55,60% |
| Dont Efficacité objective | 1 | 5 |
| % efficacité | 20% | 27,80% |

Au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune, la présence d'un marqueur d'auto-immunité n'est donc pas un facteur prédictif d'une bonne réponse à la corticothérapie orale ($p < 0,99$).

2. Patients présentant la triade de la Maladie de Ménière.

2.1 Données générales

a) Sexe ratio

La triade complète affecte aussi souvent les hommes que les femmes (11 hommes et 13 femmes) et ce sexe ratio est équivalent à celui du groupe ne présentant pas l'association surdité, vertiges, acouphènes ($p = 0,88$).

b) Age au début des symptômes

Il n'y avait pas de différence d'âge au moment des premiers signes ORL de la maladie entre les 2 groupes ($p = 0,9$).

c) Délai de prise en charge

Le délai de prise en charge en CHU depuis l'apparition des premiers symptômes était statistiquement équivalent dans les 2 groupes : de 7,5 ans vs 10 en moyenne ($p = 0,25$).

2.2 Phase d'état

a) Latéralité

En revanche, à la phase d'état, l'atteinte est plus fréquemment unilatérale lorsqu'elle s'accompagne de Vertiges et d'Acouphènes puisque dans le groupe Maladie de Ménière on retrouve les 5 patients présentant une atteinte unilatérale soit 39,1%, contre aucun dans l'autre groupe ($p=0,022$).

b) Sévérité

Si le déficit auditif (perte moyenne en dB) est équivalent dans les 2 groupes, le handicap global, calculé sur l'oreille la moins atteinte était du coup significativement moindre 1,6 vs 2,2, $p=0,039$. Dans ce sens l'existence de la triade de Ménière pourrait en matière de surdité constituer un élément de bon pronostic.

c) Mode évolutif

D'autre part l'évolution de la maladie de Ménière est plus volontiers fluctuante : 15 cas dans ce groupe vs 6 dans l'autre ($p=0,004$).

d) Marqueurs d'auto-immunité

Les marqueurs d'auto-immunité définis se répartissaient de façon équivalente dans les 2 groupes (5/25 vs 8/24, $p=0,29$).

e) Audiogramme

Dans le groupe « Maladie de Ménière » on retrouvait 9 patients avec une prédominance de perte auditive sur les fréquences graves contre 5 dans le groupe sans vertiges + acouphènes : cette différence n'était pas significative ($p=0,18$).

2.3 Traitements

La réponse aux corticoïdes oraux était quant à elle identique dans les 2 groupes : 7 réponses favorables dans le groupe maladie de Ménière contre 6 parmi respectivement 11 et 12 cures effectuées ($p=0,51$).

3. Patients présentant une surdité profonde

Le sex ratio était comparable dans les 2 groupes ($p=0,83$), tout comme l'âge de début des symptômes ($p=0,16$).

Par contre, le délai de recours à la consultation au CHU de Nantes est plus long pour les patients présentant une maladie grave (12,7 vs 7,1 an en moyenne ($p=0,009$) et la durée d'évolution des symptômes est plus longue ($p=0,002$)

D'autres part la présence de signes ORL associés définissant la triade de Ménière étaient plus fréquents en cas d'atteinte de faible sévérité ($p=0,038$).

Le caractère unilatéral ou bilatéral de l'atteinte est identique dans les 2 groupes.

La fréquence de signes d'auto-immunité était identique dans les deux groupes ($p=0,73$), tout comme l'atteinte préférentielle dans les fréquences graves ($p=0,17$).

Une nouvelle fois la réponse à la corticothérapie était équivalente dans les 2 groupes de sévérité ($p=0,93$).

4. Comparaison des patients répondeurs et non répondeurs à la corticothérapie orale

Plus d'hommes répondaient au traitement : 76,9% vs 66% mais sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p=0,71$)

L'âge de survenue des premiers symptômes n'était pas différent en comparaison dans le groupe répondeur vs non répondeur ($p=0,92$).

La durée d'évolution de la maladie avant la mise en route du traitement n'était pas différente chez les patients répondeurs : 9,3 ans vs les non répondeurs 9,5 ans ($p>0,99$).

La répartition des patients présentant une atteinte préférentielle dans les fréquences graves était identique dans le groupe amélioré par les corticoïdes et celui non amélioré par ce traitement.

Ni le mode d'apparition ni le mode évolutif n'étaient prédictif d'une bonne réponse au traitement, quant à la présence des autres symptômes de la triade de Ménière : ils étaient retrouvés en proportion identique dans les 2 groupes ($p=0,51$).

Enfin ni la gravité de l'atteinte ni le handicap généré n'étaient un facteur prédictif d'une bonne réponse au traitement ($p=0,53$ et $0,44$ respectivement).

5. Patients ayant présenté une atteinte initialement unilatérale avec bilatéralisation tardive.

L'âge au diagnostic des patients inclus dans ce groupe n'était pas différent de celui des autres malades ($p=0,34$). En revanche la durée d'évolution des symptômes et le délai avant la première consultation au CHU étaient plus longs ($p = 0,016$ et $0,035$ respectivement). Pour ceux chez qui il était possible de le déterminer, le mode d'apparition avait tendance à être plus fréquemment de type brusque ($p=0,053$).

La gravité de l'atteinte à la phase d'état, la proportion d'atteinte prédominante dans les fréquences graves ou la présence des signes de la triade de la maladie de Ménière étaient également identiques dans ce groupe de patients par rapport aux autres.

L'étiologie auto-immune et la réponse favorable au traitement par corticoïdes est également répartie dans les 2 groupes ($p = 0,99$ et $0,54$ respectivement).

6. Groupe de patient présentant une atteinte exclusivement unilatérale

Bien que ce groupe soit restreint (5 patients) il a été possible de déterminer que si l'âge de début des symptômes était identique aux autres malades, la durée d'évolution quant à elle était plus brève : 3,4 ans (3-10 ans) en moyenne vs 12,54 ($p=0,017$).

D'autre part, tous les patients de ce groupe présentaient une maladie de Ménière : proportion significativement différente du reste des autres patients ($p=0,022$). En revanche ni la présence de signes d'auto-immunité, ni la réponse aux traitements n'était modifiée ($p=0,11$ et $0,4$ respectivement).

Discussion

I. Intérêt de la recherche d'auto-immunité comme facteur prédictif d'une bonne réponse aux corticoïdes.

1. Méthodologie : analyse des biais éventuels

Notre méthode de recrutement prospective, bien que monocentrique, nous permet théoriquement d'éviter certains biais.

Néanmoins le choix d'exclure les patients dont l'âge de début de la maladie était supérieur à 60 ans pourrait avoir entraîné un biais de sélection : cependant l'âge moyen de notre cohorte semble équivalent à celui des patients des autres séries publiées (28;78).

Certains auteurs suggèrent qu'un cadre particulier de vertiges nus (138) ou même de syndromes vestibulaires associées à une atteinte cérébelleuse et/ou une polyneuropathie puissent avoir un substratum auto-immun (139) : notre analyse n'ayant pas inclus ce type de malades les résultats ne pourront pas être généralisés à toutes les pathologies auto-immunes de l'oreille interne, mais devront se limiter aux surdités de perception (avec ou sans signes d'accompagnement).

D'autre part nous avons décidé de n'inclure que des patients qui ne présentaient pas de maladie dys-immunitaire nosologiquement classée. Notre propos concernant ainsi que le cadre des surdités idiopathiques, nous ne pourrons ni répondre à la question : quelle est la proportion de surdités de perception du sujet jeune qui sont d'origine auto-immune ? ni à la question : les corticoïdes sont-ils un traitement efficace en cas de surdité associée à une maladie de système dys-immunitaire ou auto-immune ? De telles questions devront éventuellement faire l'objet d'autres études, avec un mode de recrutement adéquat.

Notons également que nos critères d'évaluation d'amélioration objective sous traitement ne sont pas identiques à ceux énoncés dans la littérature. En effet, notre évaluation de l'amélioration à partir de l'audiogramme vocal est différente de ce qui a pu être utilisé précédemment : critère de 10, 12 ou 20% d'amélioration de compréhension au seuil auditif de 30dB. Le déficit auditif des patients de notre série était tel que leur niveau de compréhension vocale à 30 dB était nul et la sévérité de leur atteinte ne permettait donc pas d'utiliser le critère de jugement tel quel. Cependant, tous ces patients qui avaient une amélioration objective sous traitement selon nos critères ressentaient également cette amélioration et pouvaient ainsi être tout de même considérés comme répondeurs au moins au plan subjectif, nous garantissant ainsi que notre évaluation était interprétable.

2. Analyse

Les résultats de notre série ne mettent pas en évidence de corrélation entre la présence de signes cliniques ou biologiques d'auto-immunité systémique non spécifique et l'amélioration de la surdité sous traitement par corticoïdes par oral à forte dose. Cette absence de valeur prédictive est peut-être en partie liée à un manque de puissance statistique de nos tests (effectif de la population traitée faible), mais elle vient pourtant confirmer les rares données de la littérature portant sur ce sujet (28) : on peut donc considérer que notre résultat est valide.

D'ailleurs, même la recherche d'une auto-immunité spécifique de l'oreille interne n'est pas toujours corrélée à une bonne évolution de la surdité sous traitement immunosuppresseur (28;49;81) : on peut donc se demander si les moyens de dépister l'auto-immunité, même spécifique de l'oreille interne, au cours des surdités idiopathiques sont suffisamment sensibles et si les cohortes de patients constituées sont suffisamment homogènes pour être informatives.

Le traitement était toujours instauré avec un minimum de un mois de recul sur la maladie. Mais malgré cela, l'évaluation de l'efficacité

thérapeutique est rendue difficile dans notre cohorte, comme dans celles des études de la littérature, par le fait que ces surdités sont souvent capricieuses et d'évolution spontanément fluctuante (56,8% dans notre série) avec dans certains cas, un taux d'amélioration spontanément favorable dans 30% des cas (28).

Quoiqu'il en soit, basée sur ce seul critère de jugement « corrélation bilan-auto-immun – efficacité thérapeutique », cette étude montre qu'il n'y a pas d'intérêt à poursuivre le bilan à la recherche de signes d'auto-immunité au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune.

3. Perspectives thérapeutiques

Deux questions se posent alors concernant le traitement de cette affection pourtant grave (dans 69,4% des cas, il existe une aggravation dans notre série).

3.1 Test thérapeutique

Dans la mesure où dans notre série comme dans d'autres cohortes (28;78;80) le traitement par corticoïdes est dans une bonne proportion des cas un traitement au moins partiellement efficace (52% des patients traités présentaient une amélioration dans notre étude), et comme nous n'avons pas de moyen de prédire quels patients répondront à ce traitement : faut-il proposer à tous un test thérapeutique par corticoïdes un mois à la dose de 1mg/kg/J ?

Dans notre série ce traitement s'accompagne d'effets secondaires dans 21,1% des cas, mais ceux-ci sont toujours minimes. Cependant l'évaluation d'une telle démarche doit faire l'objet d'une étude randomisée afin de s'assurer que ces effets secondaires restent rares sur une plus grande population étudiée et également qu'un tel traitement est réellement efficace, notamment sur le long terme : en effet notre série ne permet pas d'avoir assez de recul dans le temps pour évaluer en cas d'amélioration à un mois, si cette récupération est durable ou non. Car dans le cas d'une ré-aggravation, l'utilisation à nouveau de traitements immunosuppresseurs serait opportune mais

risquerait d'exposer à de nouveaux effets secondaires, dont on sait qu'ils sont souvent dose-cumulés.

D'autre part se poserait alors la question de savoir si ce traitement ne serait pas plus efficace s'il était instauré le plus précocement possible (à l'instar de ce qui a été montré dans d'autres pathologies dys-immunitaires) : en effet Moscicki & coll (40) ont montré que les anticorps spécifiquement dirigés contre l'oreille interne étaient plus fréquents en cas de maladie active : les traitements immunosuppresseurs ne seraient-ils pas plus efficace en phase active, avant que n'apparaissent des lésions irréversibles ?

Dans notre série comme dans celle de Loveman & coll (78) le taux d'efficacité des corticoïdes n'est certes pas corrélé à la durée d'évolution de la maladie, néanmoins on est en droit de s'étonner qu'il n'ait été proposé au patient en moyenne que 9,7 années après le début de la symptomatologie (ceci étant lié probablement au fait que le délai de prise en charge au CHU est également long 8,7 ans) !

3.2 Traitements en cas d'échec des corticoïdes

Cependant nos résultats comme ceux publiés dans la littérature montrent que tous les patients ne répondent pas au traitement par corticoïdes ainsi conduit : que proposer aux patients n'ayant pas répondu favorablement à la corticothérapie ?

a) Faut-il nécessairement proposer un traitement médical ?

En effet les progrès des traitements « prothétiques » ORL ont été très importants (notamment l'implantologie cochléaire) et ceci pourrait justifier qu'on ne propose pas d'autre traitement médical devant une surdité idiopathique réfractaire aux corticoïdes, ce d'autant que ces traitements peuvent provoquer des effets secondaires non négligeables. Mais si ces traitements ORL sont efficaces sur la surdité, ils n'améliorent pas nécessairement les autres symptômes ORL qui accompagnent pourtant la surdité une fois sur 2 et qui sont dans le vécu des patients très invalidants !

Le traitement local par corticoïdes, par voie trans-tympanique, qui pourtant permet de s'affranchir des effets secondaires des corticoïdes utilisés par voie générale, dans notre expérience il a été un échec et les données de la littérature semblent controversées (140-142).

Il semble donc opportun de proposer un traitement médical à ces patients. Cependant aucune étude, y compris la nôtre, ne permet de proposer -en cas de non réponse au traitement par corticoïdes- une conduite thérapeutique médicale dont l'efficacité aurait été prouvée sur des bases scientifiques.

Certaines études ouvertes, portant sur de faibles effectifs, laissent penser que d'autres traitements immunosuppresseurs, comme le méthotrexate, pourraient être efficaces dans un tel cadre(143;144), mais ceci n'a pas été confirmé par la seule étude méthodologiquement fiable (81) (prospective, randomisée et en double aveugle contre placebo). De plus ces études évaluaient la réponse des patients ayant déjà répondu au moins partiellement à une corticothérapie d'un mois et qui poursuivaient éventuellement ce traitement en association avec l'immunosuppresseur dont on voulait évaluer l'efficacité.

L'utilisation d'autres traitements immunosuppresseurs (80) (comme azathioprine (145;146), mycophénolate mophétil, immunoglobulines intraveineuses, anti-TNF (147-150), etc..) n'ont fait l'objet pour l'instant que de prescriptions plus anecdotiques avec des résultats très variables. Il semble cependant que les anti-TNF soient parmi les plus prometteurs, mais ceci demande à être confirmé par des études portant sur un plus grand nombre de patients.

II. Objectifs secondaires

1. Evaluation de la prévalence de l'auto-immunité et propositions concernant le dépistage de l'auto-immunité au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune.

1.1 Prévalence de l'auto-immunité au cours des surdités idiopathiques.

La prévalence d'une auto-immunité non spécifique : c'est à dire non classable ni cliniquement ni biologiquement dans notre cohorte est de 26,5%. Cela est légèrement supérieur à ce décrit dans la population générale, mais correspond à ce qui est retrouvé au cours des surdités idiopathiques : 13 à 45,8% dans les différentes études publiées (28;78-80;119;151) (cependant les populations incluses dans les études sont hétérogènes, les dosages réalisés ne sont pas toujours les mêmes et les critères de positivité de ces tests ne sont pas toujours définis à l'identique).

Parmi les 14 malades classés dans le groupe « auto-immunité », 3 présentaient des anomalies cliniques. L'atteinte ORL n'a pas permis d'étayer le diagnostic nosologique ni de conditionner la mise en route d'un traitement spécifique.

Dans un autre cas la présence d'une manifestation auto-immune ancienne était peut-être une association fortuite. En effet, même le type d'auto-anticorps dépisté (anti-thyroïdien) a certes été incriminé dans la survenue de surdités, mais sa prévalence dans la population générale est importante.

Seulement un parmi les 9 malades ayant des anomalies biologiques immunologiques présentait une maladie auto-immune, répondant en l'occurrence à la définition de PTI. Aucun autre patient ne pouvait en revanche être considéré comme malade d'après les critères internationaux de classification sur la simple base : surdité plus critère biologique.

Sur ces données, la prévalence des anticorps anti-nucléaires et des anti-cardiolipides était dans notre série de 8,2% et 4,1% respectivement : ceci est un peu inférieur à ce qui a été décrit dans la littérature (78;79;119;151).

Il est difficile d'interpréter la prévalence des autres anticorps concernant 4 patients : facteur rhumatoïde et ANCA seuls car ils ne s'associaient à aucune manifestation clinique et ce cadre n'est pas particulièrement décrit dans la littérature.

Ainsi sur la simple donnée statistique concernant la biologie auto-immune au cours des surdités idiopathiques, il pourrait être intéressant de poursuivre le dépistage de l'auto-immunité : mais le bilan à réaliser selon ces critères pourrait être restreint par rapport à celui qui était réalisé pour les besoins de l'étude : en effet ni les sérologies virales, ni les dosages du complément, ni le typage HLA-B27 n'ont été utiles.

Néanmoins la question est de savoir si le patient dont les examens biologiques sont positifs tire un bénéfice de ces dosages : ce n'est le cas pour aucun de nos malades puisque qu'au plan ORL cela ne conditionne pas la réponse au traitement et au plan systémique il n'existe pas d'autre signe clinique pathologique.

Cependant il est nécessaire que certains de ces patients puissent bénéficier d'une surveillance clinique et/ou biologique, ce d'autant que dans une proportion des cas non négligeable (jusqu'à 57% dans certaines séries (56;78;80;152)), la surdité peut-être la première manifestation d'une maladie de système.

1.2 Proposition de suivi pour les patients ayant des examens biologiques positifs.

- N°1 (patiente perdue de vue) : MPO = 16 puis contrôlé négatif :
Réalisation d'un autre dosage à distance
Si positivité confirmée : surveillance clinique à la recherche de signes de vascularite systémique
Si négativité confirmée : arrêt du suivi et premier dosage considéré comme faux positif.

➤ Patients n°2-3-4 : AAN positifs.

Il a été montré que la présence d'anticorps anti-nucléaire était un facteur de risque de développer une maladie lupique (153).

De plus la surdité peut-être la première manifestation d'une telle maladie auto-immune (56;78;80).

Ces 3 patients devraient donc bénéficier d'un suivi annuel clinique et biologique (avec en cas de persistance de la positivité des AAN la recherche d'une spécificité en technique LUMINEX). Le suivi est dans ce cadre d'autant plus nécessaire que le LES peut évoluer à bas bruit de façon infraclinique et provoquer des lésions (rénales) irréversibles).

➤ Patients n° 5-6-7 : Facteur rhumatoïde positif

On peut regretter pour ces patients qu'ils n'aient pas bénéficié d'un second dosage de facteur rhumatoïde afin de confirmer la positivité du premier, notamment pour ceux dont le résultat est douteux du fait d'une discordance entre les 2 modes de révélation utilisé (animal ou humain).

Une autre proposition est de rechercher la présence d'anti-corps anti-CCP (plus spécifique et plus précocement positifs au cours de la polyarthrite rhumatoïde) notamment pour le patient 4 (qui avait également eu une recherche négative pour la cryoglobuline).

Si ces examens s'avéraient négatifs aucun suivi ne paraît indiqué à titre systématique, mais devra être guidé par l'apparition éventuelle de symptômes cliniques (rhumatologiques).

➤ Patients 8 et 9 : ACL positifs.

Ces 2 patients ont donc un anticorps anti-phospholipide, le patient 9 à un taux tout à fait significatif. La communauté scientifique médicale n'indique pas si la survenue d'une surdité définit l'existence d'un syndrome des anti-phospholipides ; d'autre part elle n'indique pas non plus si un traitement préventif des manifestation vasculaires de ce syndrome est dans ce cas indiqué.

De ce fait, ces patients doivent bénéficier d'un suivi régulier en service de médecine interne (voire même rapproché en cas de grossesse pour la patiente n°8 cf SAPL obstétrical), clinique et biologique et d'imagerie

à la recherche notamment des manifestations vasculaires infra-cliniques. La découverte d'anomalies lors de ces bilans et l'absence de contre-indication impliqueraient l'initiation d'un traitement anti-coagulant. Et par ailleurs on leur proposera la prise en charge d'éventuels facteurs de risques cardiovasculaire associés.

Bien-entendu, le patient traité pour un PTI bénéficie d'un suivi spécifique très régulier : il est actuellement en rémission.

1. 3 Dépistage de l'auto-immunité à l'avenir

Ainsi il apparaît, à la lumière des résultats biologiques de cette série prospective et grâce aux données de la littérature (cf. prévalence AAN et ACL au cours des surdités idiopathiques), qu'en l'absence de signe clinique systémique évocateur d'une maladie dysimmunitaire que seuls la recherche d'AAN et d'ACL a un intérêt au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune.

Par contre la revue de la littérature sur le sujet indique que les manifestations ORL peuvent accompagner bon nombre de maladies dysimmunitaires et auto-immunes (*cf tableau 2*) : dans ce cadre là il serait intéressant d'élargir le dépistage prospectif systématique d'abord clinique et éventuellement audiométrique de la surdité.

2. Existe t-il des éléments cliniques ORL qui sont prédictifs d'une bonne réponse au traitement par corticoïdes ?

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de critère clinique (concernant le mode de survenue, le mode évolutif ou les signes associés à la surdité) qui soit statistiquement corrélé ni au mécanisme physiopathologique (auto-immunité) ni une bonne évolution sous traitement.

Mais il semble que la présence d'une atteinte prédominante dans les fréquences graves soit plus fréquemment associé au caractère auto-immun de la surdité que nous avons défini (16,7% vs 61,5% $p=0,004$).

Ce phénomène, qui n'a pas été décrit jusqu'alors (154), ne se retrouve que de façon unilatérale et est difficilement explicable du point de vue physiopathologique : les sons graves seraient plutôt perçus par le sommet de la cochlée dont pourtant l'analyse histologique montre que les constituants cellulaires ne sont pas différents du reste de la cochlée. Doit-on évoquer l'hypothèse qu'à l'échelle moléculaire une protéine y soit en concentration plus importante et soit concernée par la réaction immunitaire ?

Quoiqu'il en soit cette subtilité ne peut pas être utilisée comme un argument en faveur de l'étiologie auto-immune tant la sensibilité de ce critère, sa spécificité et donc sa valeur prédictive dans notre série sont insuffisants :

Sensibilité = 61,5%, Spécificité = 83,3%

Et Valeur Prédictive Positive = 57,1%.

De plus cette différence n'est pas prédictive d'une bonne réponse au traitement immunosuppresseur.

3. Certains patients doivent-ils bénéficier d'une recherche d'auto-immunité spécifique d'oreille ?

Les techniques de mise en évidence de la spécificité d'une éventuelle réaction auto-immune font partie du domaine de la recherche fondamentale. Néanmoins pour faire progresser la connaissance de la physiopathologie de la maladie, on pourrait dorénavant proposer de conserver les sera et des PBMC de certains patients. Mais vu la complexité et le coût d'une telle démarche ces patients doivent être sélectionnés. Malheureusement cette étude ne permet pas d'envisager que la présence d'une auto-immunité non spécifique soit un critère sélectif suffisamment discriminant, d'ailleurs ceci n'est évoqué dans aucune étude publiée à ce jour.

Une possibilité serait donc de garder en sérothèque et en cellulothèque les sera et PBMC avant et après traitement de patients allant bénéficier d'une cure de corticoïdes : cela permettrait de comparer les réponses entre les groupes positifs et négatifs pour les tests auto-immuns

spécifiques et d'évaluer l'influence de l'immunosuppression si cette réactivité était positive.

L'hypothèse selon laquelle la réaction auto-immune dirigée contre l'oreille se développe en 2 temps (surdité sympathique) trouve dans cette étude 2 arguments indirectement en sa faveur : une telle évolution clinique survenait pour 48,3% des patients et les patients présentant une atteinte unilatérale avait une durée d'évolution de la maladie plus brève (pouvant laisser supposer qu'avec plus de recul une bilatéralisation de la maladie puisse survenir).

Il pourrait donc être intéressant de conserver serum et cellules de patients présentant une surdité unilatérale afin de les comparer de façon longitudinale avec d'autres prélèvements futurs en cas de bilatéralisation éventuelle du handicap.

Cependant la rentabilité de cette démarche est probablement médiocre et son coût non négligeable : elle ne doit éventuellement être envisagée que dans le cadre d'une organisation multicentrique.

Conclusions et perspectives

Le cadre des surdités de perception auto-immunes a été défini sur des critères cliniques et thérapeutiques par Mc Cabe en 1979. Depuis lors, l'hypothèse auto-immune a pu être démontrée dans de nombreux travaux et a même été étendue à d'autres pathologies de l'oreille interne.

Malheureusement il n'existe pas à ce jour de test diagnostique utilisable en pratique courante qui puisse confirmer, devant une telle maladie la nature du mécanisme physiopathologique en cause. De ce fait, la recherche d'arguments cliniques et biologiques extra-ORL simples en faveur d'une origine auto-immune semble nécessaire. En effet l'objectif est de discerner une cohorte plus homogène de patients, qui pourrait bénéficier d'un traitement immunomodulateur plus spécifiquement adapté à l'étiopathogénie de leur maladie.

L'objectif étant ainsi d'être plus discriminant dans la prescription de ces traitements immunosuppresseurs afin d'éviter des accidents iatrogéniques, non négligeables avec cette classe thérapeutique.

Nous avons donc réalisé cette étude prospective qui a évalué -entre 1999 et 2007- la prévalence de critères cliniques et biologiques d'auto-immunité systémique, non spécifique d'organe, au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune, et comparé l'efficacité de la réponse aux corticoïdes de 2 groupes de patients, définis selon qu'ils présentaient ou non des critères d'auto-immunité.

Cette étude démontre que la présence de ces critères d'auto-immunité non spécifique n'est pas corrélée à une bonne évolution des patients sous traitement. Le bilan réalisé n'a donc pas d'intérêt à visée prédictive au plan ORL. En revanche la prévalence de l'auto-immunité n'est pas négligeable et a permis de dépister un faible nombre de patients comme ayant développé ou étant à risque de développer une maladie auto-immune.

Cela justifie donc non seulement de poursuivre (mais de restreindre) le bilan d'auto-immunité à titre systématique, qui en l'absence de signes

cliniques de maladie auto-immune, devra comporter la recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anticardiolipides ; mais cela justifie aussi de poursuivre la prise en charge pluridisciplinaire (chirurgie ORL et médecine interne) de tels patients. En effet cette démarche permet un meilleur dépistage de l'auto-immunité au cours des surdités idiopathiques, et donc un meilleur suivi ultérieur. D'ailleurs cette démarche devrait aussi être plus systématique pour les patients présentant une maladie auto-immune systémique, afin de mieux dépister une atteinte ORL concomittante, qui d'après les données de la littérature n'est pas rare et est probablement sous évaluée au CHU de Nantes, alors qu'elle peut entraîner un handicap certain.

Enfin cette approche pluridisciplinaire permet également, en l'absence de critère diagnostique fiable de mieux cibler les indications et de mieux surveiller le traitement par corticoïdes chez de tels patients.

D'ailleurs, une évaluation prospective, randomisée, éventuellement en cross-over, sur le long terme (> 1 an de suivi), de l'efficacité et des risques de la corticothérapie orale dans ce contexte permettrait d'évaluer plus rigoureusement le bénéfice-risque de la corticothérapie orale à forte dose au cours des affections idiopathiques de l'oreille interne.

Références bibliographiques

- (1) LEHNHARDT E. [Sudden hearing disorders occurring simultaneously or successively on both sides.]. *Z Laryngol Rhinol Otol* 1958; 37(1):1-16.
- (2) McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88(5 Pt 1):585-589.
- (3) Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94(5 Pt 1):664-666.
- (4) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, Calabrese LH. Autoimmune reactivity in Meniere's disease: a preliminary report. *Laryngoscope* 1983; 93(4):410-417.
- (5) Hughes GB, Barna BP, Kinney SE, Calabrese LH, Hamid MA, Nalepa NJ. Autoimmune endolymphatic hydrops: five-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98(3):221-225.
- (6) Palva T, Raunio V. Disc electrophoretic studies of human perilymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967; 76(1):23-36.
- (7) Mogi G, Lim DJ, Watanabe N. Immunologic study on the inner ear. Immunoglobulins in perilymph. *Arch Otolaryngol* 1982; 108(5):270-275.
- (8) Harris JP. Immunology of the inner ear: response of the inner ear to antigen challenge. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91(1):18-32.
- (9) Harris JP. Immunology of the inner ear: evidence of local antibody production. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93(2 Pt 1):157-162.
- (10) Tomiyama S, Harris JP. Elevation of inner ear antibody levels following direct antigen challenge of the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 1989; 107(3-4):202-209.
- (11) Woolf NK, Harris JP. Cochlear pathophysiology associated with inner ear immune responses. *Acta Otolaryngol* 1986; 102(5-6):353-364.
- (12) Tomiyama S, Harris JP. The endolymphatic sac: its importance in inner ear immune responses. *Laryngoscope* 1986; 96(6):685-691.
- (13) Rask-Andersen H, Stahle J. Immunodefence of the inner ear? Lymphocyte-macrophage interaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 1980; 89(3-4):283-294.
- (14) Takahashi M, Harris JP. Analysis of immunocompetent cells following inner ear immunostimulation. *Laryngoscope* 1988; 98(10):1133-1138.

- (15) Gloddek B, Harris JP. Role of lymphokines in the immune response of the inner ear. *Acta Otolaryngol* 1989; 108(1-2):68-75.
- (16) Garcia B, Jr., Ramirez-Camacho R. Immune response and immunopathology of the inner ear: an update. *J Laryngol Otol* 2000; 114(2):101-107.
- (17) Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(11):989-997.
- (18) Harris JP, Woolf NK, Ryan AF, Butler DM, Richman DD. Immunologic and electrophysiological response to cytomegaloviral inner ear infection in the guinea pig. *J Infect Dis* 1984; 150(4):523-530.
- (19) Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14(9):426-430.
- (20) McCabe BF, McCormick KJ. Tests for autoimmune disease in otology. *Am J Otol* 1984; 5(6):447-449.
- (21) Berger P, Hillman M, Tabak M, Vollrath M. The lymphocyte transformation test with type II collagen as a diagnostic tool of autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1991; 101(8):895-899.
- (22) Hughes GB, Barna BP, Kinney SE, Calabrese LH, Nalepa NL. Predictive value of laboratory tests in "autoimmune" inner ear disease: preliminary report. *Laryngoscope* 1986; 96(5):502-505.
- (23) Lorenz RR, Solares CA, Williams P, Sikora J, Pelfrey CM, Hughes GB et al. Interferon-gamma production to inner ear antigens by T cells from patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Neuroimmunol* 2002; 130(1-2):173-178.
- (24) Baek MJ, Park HM, Johnson JM, Altuntas CZ, Jane-Wit D, Jaini R et al. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *J Immunol* 2006; 177(6):4203-4210.
- (25) Gloddek B, Gloddek J, Arnold W. A rat T-cell line that mediates autoimmune disease of the inner ear in the Lewis rat. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999; 61(4):181-187.
- (26) Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB et al. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *J Clin Invest* 2004; 113(8):1210-1217.
- (27) Arnold W, Pfaltz CR. Critical evaluation of the immunofluorescence microscopic test for identification of serum antibodies against human inner ear tissue. *Acta Otolaryngol* 1987; 103(5-6):373-378.
- (28) Zeitoun H, Beckman JG, Arts HA, Lansford CD, Lee DS, El Kashlan HK et al. Corticosteroid response and supporting cell antibody in autoimmune hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(8):665-672.

- (29) Alleman AM, Dornhoffer JL, Arenberg IK, Walker PD. Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Laryngoscope* 1997; 107(2):211-215.
- (30) Arbusow V, Strupp M, Dieterich M, Stocker W, Naumann A, Schulz P et al. Serum antibodies against membranous labyrinth in patients with "idiopathic" bilateral vestibulopathy. *J Neurol* 1998; 245(3):132-136.
- (31) Bachor E, ten Cate WJ, Gloddek B, Ehsani N. [Immunohistochemical detection of humoral autoantibodies in patients with hearing loss in the last hearing ear]. *Laryngorhinootologie* 2000; 79(3):131-134.
- (32) Disher MJ, Ramakrishnan A, Nair TS, Miller JM, Telian SA, Arts HA et al. Human autoantibodies and monoclonal antibody KHRI-3 bind to a phylogenetically conserved inner-ear-supporting cell antigen. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 830:253-265.
- (33) Nair TS, Raphael Y, Dolan DF, Parrett TJ, Perlman LS, Brahmabhatt VR et al. Monoclonal antibody induced hearing loss. *Hear Res* 1995; 83(1-2):101-113.
- (34) Gottschlich S, Billings PB, Keithley EM, Weisman MH, Harris JP. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Meniere's disease. *Laryngoscope* 1995; 105(12 Pt 1):1347-1352.
- (35) Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100(5):516-524.
- (36) Park SN, Yeo SW, Park KH. Serum heat shock protein 70 and its correlation with clinical characteristics in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2006; 116(1):121-125.
- (37) Atlas MD, Chai F, Boscato L. Meniere's disease: evidence of an immune process. *Am J Otol* 1998; 19(5):628-631.
- (38) Rauch SD, San Martin JE, Moscicki RA, Bloch KJ. Serum antibodies against heat shock protein 70 in Meniere's disease. *Am J Otol* 1995; 16(5):648-652.
- (39) Shin SO, Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Comparison of anti-heat shock protein 70 (anti-hsp70) and anti-68-kDa inner ear protein in the sera of patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 1997; 107(2):222-227.
- (40) Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Jr., Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA* 1994; 272(8):611-616.
- (41) Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109(11):1749-1754.
- (42) Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(3):181-188.

- (43) Bloch DB, San Martin JE, Rauch SD, Moscicki RA, Bloch KJ. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121(10):1167-1171.
- (44) Winfield JB, Jarjour WN. Stress proteins, autoimmunity, and autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 167:161-189.
- (45) Gower VC, Thompson AM. Localization of inducible heat shock protein mRNA in the guinea pig cochlea with a nonradioactive in situ hybridization technique. *Laryngoscope* 1997; 107(2):228-232.
- (46) Bloch DB, Gutierrez JA, Guerriero V, Jr., Rauch SD, Bloch KJ. Recognition of a dominant epitope in bovine heat-shock protein 70 in inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109(4):621-625.
- (47) Garcia B, Jr., Ramirez-Camacho R, Arellano B, Vargas JA. Validity of the Western blot immunoassay for heat shock protein-70 in associated and isolated immunorelated inner ear disease. *Laryngoscope* 2002; 112(2):304-309.
- (48) Yeom K, Gray J, Nair TS, Arts HA, Telian SA, Disher MJ et al. Antibodies to HSP-70 in normal donors and autoimmune hearing loss patients. *Laryngoscope* 2003; 113(10):1770-1776.
- (49) Rauch SD, Zurakowski D, Bloch DB, Bloch KJ. Anti-heat shock protein 70 antibodies in Meniere's disease. *Laryngoscope* 2000; 110(9):1516-1521.
- (50) Trune DR, Kempton JB, Mitchell CR, Hefeneider SH. Failure of elevated heat shock protein 70 antibodies to alter cochlear function in mice. *Hear Res* 1998; 116(1-2):65-70.
- (51) Helfgott SM, Mosciccki RA, San Martin J, Lorenzo C, Kieval R, McKenna M et al. Correlation between antibodies to type II collagen and treatment outcome in bilateral progressive sensorineural hearing loss. *Lancet* 1991; 337(8738):387-389.
- (52) Lopez-Gonzalez MA, Lucas M, Sanchez B, Wichmann I, Garcia-Monge E, Nunez-Roldan A et al. Autoimmune deafness is not related to hyperreactivity to type II collagen. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(6):690-694.
- (53) Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K, Floyd R. Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 1983; 222(4619):65-67.
- (54) Yoo TJ, Tomoda K, Stuart JM, Cremer MA, Townes AS, Kang AH. Type II collagen-induced autoimmune sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction in rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92(3 Pt 1):267-271.
- (55) Sutjita M, Peter JB, Baloh RW, Oas JG, Laureut C, Nordang L. Type II collagen antibodies in patients with sensorineural hearing loss. *Lancet* 1992; 339(8792):559-560.
- (56) Vinceneux P, Couloigner V, Pouchot J, Bouccara D, Sterkers O. [Autoimmune deafness]. *Presse Med* 1999; 28(34):1904-1910.

- (57) Pham BN, Rudic M, Bouccara D, Sterkers O, Belmatoug N, Bebear JP et al. Antibodies to myelin protein zero (P0) protein as markers of auto-immune inner ear diseases. *Autoimmunity* 2007; 40(3):202-207.
- (58) Passali D, Damiani V, Mora R, Passali FM, Passali GC, Bellussi L. P0 antigen detection in sudden hearing loss and Meniere's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004; 124(10):1145-1148.
- (59) Matsuoka H, Cheng KC, Krug MS, Yazawa Y, Yoo TJ. Murine model of autoimmune hearing loss induced by myelin protein P0. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(3):255-264.
- (60) Boulassel MR, Guerit JM, Denison S, de Tourtchaninoff M, Wenderickx L, Botterman N et al. No evidence of auditory dysfunction in guinea pigs immunized with myelin P0 protein. *Hear Res* 2001; 152(1-2):10-16.
- (61) Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Identification of beta-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25(6):535-541.
- (62) Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. COCH5B2 is a target antigen of anti-inner ear antibodies in autoimmune inner ear diseases. *Otol Neurotol* 2001; 22(5):614-618.
- (63) Cheng KC, Matsuoka H, Lee KM, Kim N, Krug MS, Kwon SS et al. Proto-oncogene Raf-1 as an autoantigen in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109(12 Pt 1):1093-1098.
- (64) Yoo TJ, Du X, Kwon SS. Molecular mechanism of autoimmune hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(548):3-9.
- (65) Billings PB, Shin SO, Harris JP. Assessing the role of anti-hsp70 in cochlear impairment. *Hear Res* 1998; 126(1-2):210-213.
- (66) Nair TS, Kozma KE, Hoefling NL, Kommareddi PK, Ueda Y, Gong TW et al. Identification and characterization of choline transporter-like protein 2, an inner ear glycoprotein of 68 and 72 kDa that is the target of antibody-induced hearing loss. *J Neurosci* 2004; 24(7):1772-1779.
- (67) Gloddek B, Rogowski M, Reiss G, Arnold W. Adoptive transfer of an autoimmunological labyrinthitis in the guinea pig; animal model for a sympathetic cochleolabyrinthitis. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(1):133-137.
- (68) Gloddek B, Arnold W. Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(548):10-14.
- (69) Harris JP, Low NC, House WF. Contralateral hearing loss following inner ear injury: sympathetic cochleolabyrinthitis? *Am J Otol* 1985; 6(5):371-377.
- (70) Richards ML, Moorhead JE, Antonelli PJ. Sympathetic cochleolabyrinthitis in revision stapedectomy surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(3):273-280.
- (71) ten Cate WJ, Bachor E. Autoimmune-mediated sympathetic hearing loss: a case report. *Otol Neurotol* 2005; 26(2):161-165.

- (72) Melchiorri L, Martini A, Rizzo R, Berto A, Adinolfi E, Baricord OR. Human leukocyte antigen-A, -B, -C and -DR alleles and soluble human leukocyte antigen class I serum level in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;(548):26-29.
- (73) Xenellis J, Morrison AW, McClowskey D, Festenstein H. HLA antigens in the pathogenesis of Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 1986; 100(1):21-24.
- (74) Yeo SW, Park SN, Jeon EJ, Lee HY, Pyo CW, Kim TG. Influence of human leukocyte antigen in the pathogenesis of Meniere's disease in the South Korean population. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(8):851-856.
- (75) Bernstein JM, Shanahan TC, Schaffer FM. Further observations on the role of the MHC genes and certain hearing disorders. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(5):666-671.
- (76) McCabe BF. Autoimmune inner ear disease: results of therapy. *Adv Otorhinolaryngol* 1991; 46:78-81.
- (77) Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106(12):772-776.
- (78) Loveman DM, de Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM. Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34(2):538-543.
- (79) Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 2006; 126(10):1012-1021.
- (80) Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34(2):544-548.
- (81) Harris JP, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ et al. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(14):1875-1883.
- (82) Sone M, Schachern PA, Paparella MM, Morizono N. Study of systemic lupus erythematosus in temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(4):338-344.
- (83) Hoistad DL, Schachern PA, Paparella MM. Autoimmune sensorineural hearing loss: a human temporal bone study. *Am J Otolaryngol* 1998; 19(1):33-39.
- (84) Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA, Alleva M. Histopathology of sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100(7):707-715.
- (85) Trune DR. Cochlear immunoglobulin in the C3H/lpr mouse model for autoimmune hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(5):504-508.
- (86) Trune DR, Kempton JB. Female MRL.MpJ-Fas(lpr) autoimmune mice have greater hearing loss than males. *Hear Res* 2002; 167(1-2):170-174.

- (87) Bachmeyer C, Leclerc-Landgraf N, Laurette F, Coutarel P, Cadranet JF, Medioni J et al. Acute autoimmune sensorineural hearing loss associated with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12):2565-2567.
- (88) Kumar BN, Smith MS, Walsh RM, Green JR. Sensorineural hearing loss in ulcerative colitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25(2):143-145.
- (89) Summers RW, Harker L. Ulcerative colitis and sensorineural hearing loss: is there a relationship? *J Clin Gastroenterol* 1982; 4(3):251-252.
- (90) Markusse HM, Stolk B, van der Mey AG, Jonge-Bok JM, Heering KJ. Sensorineural hearing loss in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1988; 47(7):600-602.
- (91) Zenone T, Boibieux A, Chaumentin G, Margotton A, Ninet J, Peyramond D et al. [Bilateral perception deafness in adult onset Still disease]. *Presse Med* 1996; 25(26):1213.
- (92) AK E, Harputluoglu U, Oghan F, Baykal B. Behcet's disease and hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2004; 31(1):29-33.
- (93) Choung YH, Cho MJ, Park K, Choi SJ, Shin YR, Lee ES. Audio-vestibular disturbance in patients with Behcet's disease. *Laryngoscope* 2006; 116(11):1987-1990.
- (94) Evereklioglu C, Cokkeser Y, Doganay S, Er H, Kizilay A. Audio-vestibular evaluation in patients with Behcet's syndrome. *J Laryngol Otol* 2001; 115(9):704-708.
- (95) Kulahli I, Balci K, Koseoglu E, Yuce I, Cagli S, Senturk M. Audio-vestibular disturbances in Behcet's patients: report of 62 cases. *Hear Res* 2005; 203(1-2):28-31.
- (96) Colvin IB. Audiovestibular manifestations of sarcoidosis: a review of the literature. *Laryngoscope* 2006; 116(1):75-82.
- (97) De Smedt S, Ayliffe W. Interstitial keratitis and deafness in a patient with cutaneous sarcoidosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2001;(281):15-18.
- (98) Kimura Y, Miwa H, Furukawa M, Mizukami Y. Relapsing polychondritis presented as inner ear involvement. *J Laryngol Otol* 1996; 110(2):154-157.
- (99) Malard O, Hamidou M, Toquet C, Bailleuil S, Bordure P, Beauvillain DM. [Relapsing polychondritis revealed by ENT symptoms: clinical characteristics in three patients]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002; 119(4):202-208.
- (100) Halligan CS, Bauch CD, Brey RH, Achenbach SJ, Bamlet WR, McDonald TJ et al. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope* 2006; 116(11):2044-2049.
- (101) Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995; 109(8):713-718.

- (102) Magaro M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolamo S et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8(5):487-490.
- (103) Ozcan M, Karakus MF, Gunduz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2002; 22(1):16-19.
- (104) Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol* 2001; 30(5):289-294.
- (105) Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol* 2005; 26(4):755-761.
- (106) Giani T, Simonini G, Lunardi C, Puccetti A, De Martino M, Falcini F. Juvenile psoriatic arthritis and acquired sensorineural hearing loss in a teenager: is there an association? *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(3):344-346.
- (107) Srikumar S, Deepak MK, Basu S, Kumar BN. Sensorineural hearing loss associated with psoriatic arthritis. *J Laryngol Otol* 2004; 118(11):909-911.
- (108) Dagli M, Sivas AF, Karabulut H, Eryilmaz A, Erkol IE. Evaluation of hearing and cochlear function by DPOAE and audiometric tests in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007; 27(6):511-516.
- (109) Boki KA, Ioannidis JP, Segas JV, Maragkoudakis PV, Petrou D, Adamopoulos GK et al. How significant is sensorineural hearing loss in primary Sjogren's syndrome? An individually matched case-control study. *J Rheumatol* 2001; 28(4):798-801.
- (110) Tumiaty B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjogren syndrome. *Ann Intern Med* 1997; 126(6):450-453.
- (111) Berrettini S, Ferri C, Pitaro N, Bruschini P, Latorraca A, Sellari-Franceschini S et al. Audiovestibular involvement in systemic sclerosis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56(4):195-198.
- (112) Kastanioudakis I, Ziavra N, Politi EN, Exarchakos G, Drosos AA, Skevas A. Hearing loss in progressive systemic sclerosis patients: a comparative study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124(5):522-525.
- (113) Andonopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13(2):137-141.
- (114) Heller U, Becker EW, Zenner HP, Berg PA. [Incidence and clinical relevance of antibodies to phospholipids, serotonin and ganglioside in patients with sudden deafness and progressive inner ear hearing loss]. *HNO* 1998; 46(6):583-586.
- (115) Kastanioudakis I, Ziavra N, Voulgari PV, Exarchakos G, Skevas A, Drosos AA. Ear involvement in systemic lupus erythematosus patients: a comparative study. *J Laryngol Otol* 2002; 116(2):103-107.
- (116) Sperling NM, Tehrani K, Liebling A, Ginzler E. Aural symptoms and hearing loss in patients with lupus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118(6):762-765.

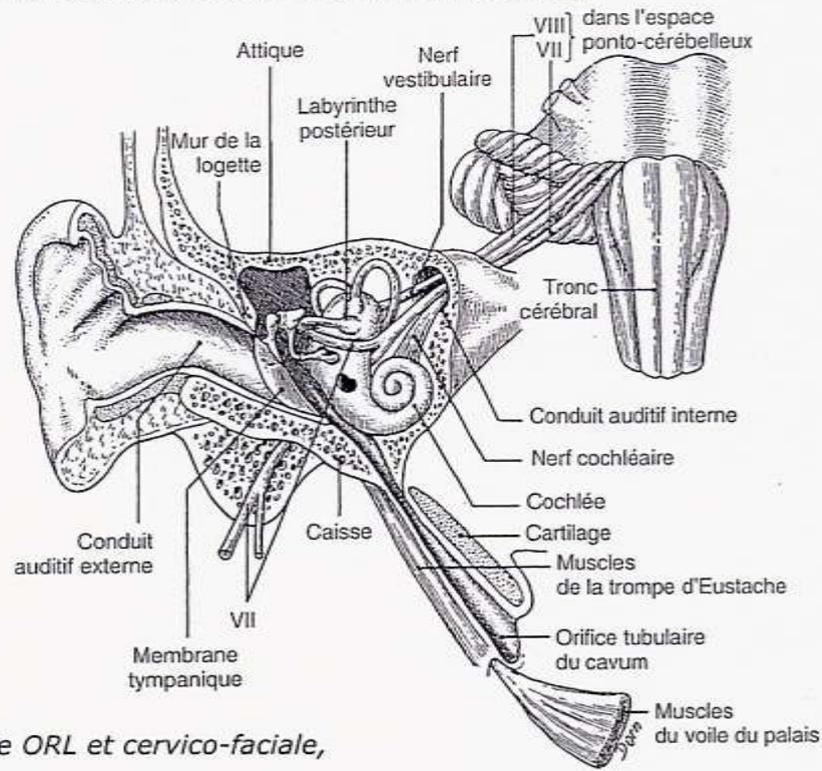
- (117) Moine A, Mohcini M, Beal C, Guillevin L, Frachet B. [Deafness and autoimmunity: what is the role of antiphospholipid syndrome? Apropos of 35 cases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1994; 111(7):363-370.
- (118) Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope* 2005; 115(5):879-883.
- (119) Ruckenstein MJ, Prasthoffer A, Bigelow DC, Von Feldt JM, Kolasinski SL. Immunologic and serologic testing in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2002; 23(4):517-520.
- (120) Toubi E, Ben David J, Kessel A, Podoshin L, Golan TD. Autoimmune aberration in sudden sensorineural hearing loss: association with anti-cardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6(6):540-542.
- (121) Toubi E, Ben David J, Kessel A, Halas K, Sabo E, Luntz M. Immune-mediated disorders associated with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113(6):445-449.
- (122) Vyse T, Luxon LM, Walport MJ. Audiovestibular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Laryngol Otol* 1994; 108(1):57-59.
- (123) Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988; 38(3):352-359.
- (124) Hausch RC, Harrington T. Temporal arteritis and sensorineural hearing loss. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28(3):206-209.
- (125) Loffredo L, Parrotto S, Violi F. Giant cell arteritis, oculomotor nerve palsy, and acute hearing loss. *Scand J Rheumatol* 2004; 33(4):279-280.
- (126) Maruyoshi H, Toyama K, Kojima S, Kawano H, Ogata N, Miyamoto S et al. Sensorineural hearing loss combined with Takayasu's arteritis. *Intern Med* 2005; 44(2):124-128.
- (127) Saadoun D, Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Sbai A, Piette JC. [Horton's disease and corticosteroid-responsive hearing loss]. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151(7):600-602.
- (128) Wolfowitz E, Levy Y, Brook JG. Sudden deafness in a patient with temporal arteritis. *J Rheumatol* 1987; 14(2):384-385.
- (129) Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, Spiegel JH, Grundfast KM, Merkel PA. Hearing loss in Wegener's granulomatosis. *Otol Neurotol* 2004; 25(5):833-837.
- (130) Clements MR, Mistry CD, Keith AO, Ramsden RT. Recovery from sensorineural deafness in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 1989; 103(5):515-518.
- (131) Kempf HG. Ear involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1989; 14(5):451-456.
- (132) McCaffrey TV, McDonald TJ, Facer GW, DeRemee RA. Otologic manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88(5):586-593.

- (133) Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio A et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol* 2006; 126(5):503-509.
- (134) Liao HT, Chien CH, Chen CH, Wang HP, Huang DF. Recurrent autoimmune inner ear disease (AIED) and polyarteritis nodosa in a patient with large cell lung carcinoma. *Clin Rheumatol* 2007; 26(6):1008-1010.
- (135) Rowe-Jones JM, Macallan DC, Sorooshian M. Polyarteritis nodosa presenting as bilateral sudden onset cochleo-vestibular failure in a young woman. *J Laryngol Otol* 1990; 104(7):562-564.
- (136) Tsunoda K, Akaogi J, Ohya N, Murofushi T. Sensorineural hearing loss as the initial manifestation of polyarteritis nodosa. *J Laryngol Otol* 2001; 115(4):311-312.
- (137) Berrettini S, Ferri C, La Civita L, Segnini G, Lombardini F, Bruschini P et al. Inner ear involvement in mixed cryoglobulinaemia patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34(4):370-374.
- (138) Ariyasu L, Byl FM, Sprague MS, Adour KK. The beneficial effect of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116(6):700-703.
- (139) Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol* 2007; 61(6):524-532.
- (140) Garcia-Berrocal JR, Ibanez A, Rodriguez A, Gonzalez-Garcia JA, Verdaguer JM, Trinidad A et al. Alternatives to systemic steroid therapy for refractory immune-mediated inner ear disease: A physiopathologic approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(11):977-982.
- (141) Hirvonen TP, Peltomaa M, Ylikoski J. Intratympanic and systemic dexamethasone for Meniere's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62(3):117-120.
- (142) Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol* 1998; 19(2):196-201.
- (143) Matteson EL, Fabry DA, Facer GW, Beatty CW, Driscoll CL, Strome SE et al. Open trial of methotrexate as treatment for autoimmune hearing loss. *Arthritis Rheum* 2001; 45(2):146-150.
- (144) Salley LH, Jr., Grimm M, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Methotrexate in the management of immune mediated cochleovesitibular disorders: clinical experience with 53 patients. *J Rheumatol* 2001; 28(5):1037-1040.
- (145) Pyykko I, Ishizaki H, Peltomaa M. Azathioprine with cortisone in treatment of hearing loss in only hearing ear. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 529:83-85.
- (146) Saracaydin A, Katircioglu S, Katircioglu S, Karatay MC. Azathioprine in combination with steroids in the treatment of autoimmune inner-ear disease. *J Int Med Res* 1993; 21(4):192-196.

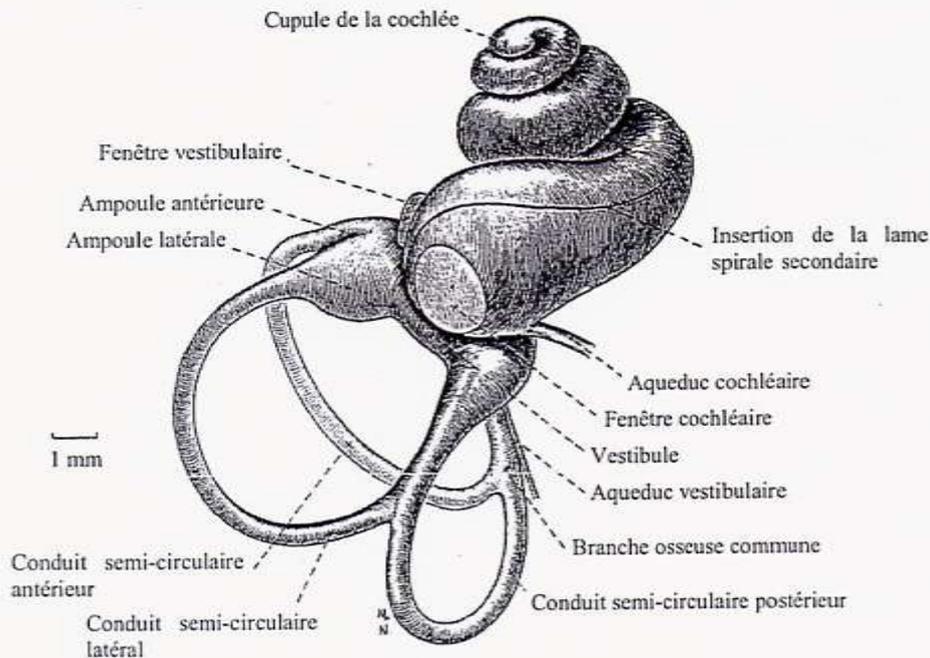
- (147) Matteson EL, Choi HK, Poe DS, Wise C, Lowe VJ, McDonald TJ et al. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: a multi-center, open-label, pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 53(3):337-342.
- (148) Rahman MU, Poe DS, Choi HK. Etanercept therapy for immune-mediated cochleovestibular disorders: preliminary results in a pilot study. *Otol Neurotol* 2001; 22(5):619-624.
- (149) Staecker H, Lefebvre PP. Autoimmune sensorineural hearing loss improved by tumor necrosis factor-alpha blockade: a case report. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(6):684-687.
- (150) Street I, Jobanputra P, Proops DW. Etanercept, a tumour necrosis factor alpha receptor antagonist, and methotrexate in acute sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 2006; 120(12):1064-1066.
- (151) Bonaguri C, Orsoni JG, Zavota L, Monica C, Russo A, Pellistri I et al. Anti-68 kDa antibodies in autoimmune sensorineural hearing loss: are these autoantibodies really a diagnostic tool? *Autoimmunity* 2007; 40(1):73-78.
- (152) Ryan AF, Keithley EM, Harris JP. Autoimmune inner ear disorders. *Curr Opin Neurol* 2001; 14(1):35-40.
- (153) Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349(16):1526-1533.
- (154) Niparko JK, Wang NY, Rauch SD, Russell GB, Espeland MA, Pierce JJ et al. Serial audiometry in a clinical trial of AIED treatment. *Otol Neurotol* 2005; 26(5):908-917.

Annexe 1

Schémas d'anatomie de l'oreille interne



In *Pathologie ORL et cervico-faciale*,
Pr Legent & coll. Ed. Masson



Vue ventrale du labryrinthe osseux droit du chien
(modifié d'après Getty et coll. (1956) in EVANS et CHRISTENSEN [45]).

Annexe 2

Schémas d'histologie de la cochlée

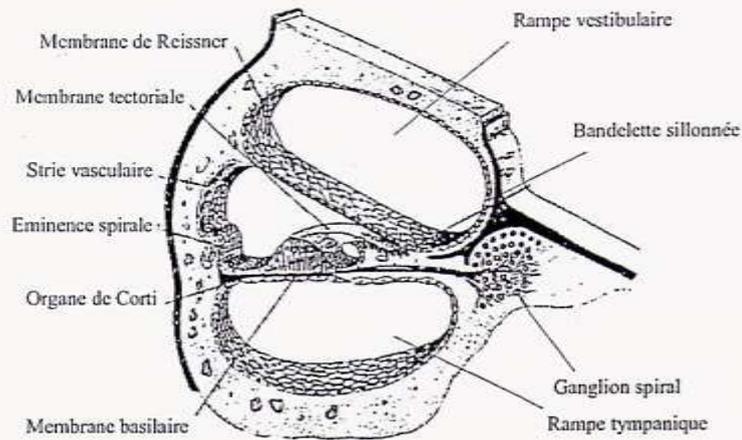
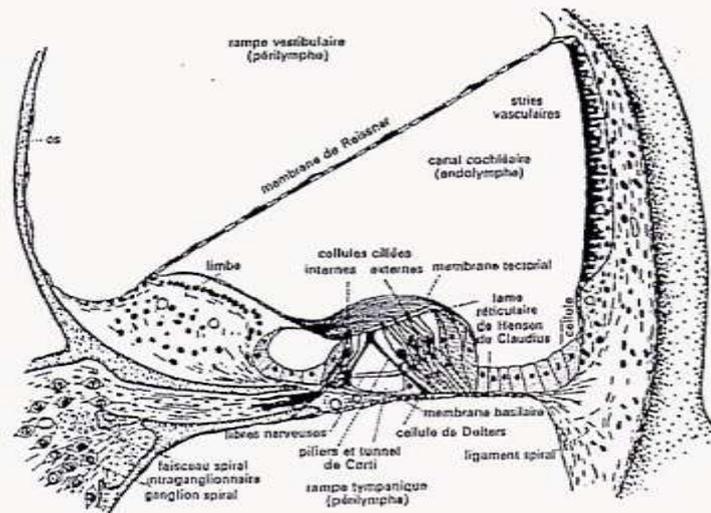


Schéma d'une spire de la cochlée en coupe transversale
(d'après Keene (1975) in MCLEOD [98]).



Détail d'une spire cochléaire en coupe transversale
(d'après Davis (1953) in WRIGHT [161]).

« Surdités idiopathiques de l'adulte jeune : intérêt du bilan auto-immun systématique »

RESUME

Certaines surdités de perception sont d'origine auto-immune. Cependant pour un patient donné, obtenir par un test de routine la preuve d'une telle étiologie n'est pas envisageable actuellement. D'autre part les traitements immunomodulateurs d'une telle affection ne sont pas toujours efficaces et exposent à des événements iatrogènes.

Cette étude prospective réalisée entre 1999 et 2007 avait pour objectif de rechercher devant toute surdité idiopathique du sujet jeune des signes en faveur d'une auto-immunité systémique (bilan clinique et biologique simple), afin de mettre en évidence une meilleure réponse aux immunosuppresseurs en cas d'auto-immunité. Parmi les 49 patients inclus, 13 avaient un bilan positif mais il n'a pas été possible de corrélérer cela avec une bonne évolution sous traitement. Mais certains patients ont été dépistés comme étant à risque de développer une maladie auto-immune systémique.

Le bilan d'auto-immunité au cours des surdités idiopathiques du sujet jeune doit comprendre un examen clinique et la recherche d'anticorps anti-nucléaires et anticardiolipides. Une évaluation plus large des bénéfices et des risques des traitements immunosuppresseurs dans ce cadre mériterait d'être envisagé.

MOTS-CLEFS

Surdité auto-immune Corticothérapie Autoimmunité
Anticorps antiphospholipides Anticorps-antinucéaires